IDENTIFICATION OF A RESEARCH AGENDA FOR THE DIAGNOSIS, CARE AND PREVENTION OF HEPATITIS C IN CANADA

REPORT TO THE MINISTER OF HEALTH:

THE HONOURABLE ALLAN ROCK

June 1999

MRCRM
Medical Research Council of Canada
Conseil de recherches médicales du Canada

TABLE OF CONTENTS

- **EXECUTIVE SUMMARY** ..... **1 - 5**

- **INTRODUCTION** **7**

- **THE BURDEN OF HCV** **9**
  - BURDEN OF HCV INFECTION 9
  - BURDEN OF HCV DISEASE 9
  - BURDEN OF HCV ON THE HEALTH CARE SYSTEM 10
  - WHAT CAN BE DONE TO DECREASE THE BURDEN OF HCV 10

- **DEFINITION OF A RESEARCH AGENDA** **11**
  - BIOLOGY OF THE VIRUS AND PATHOGENESIS OF HCV 11
  - CLINICAL RESEARCH AND TREATMENT 13
  - LABORATORY TESTING FOR SCREENING, DIAGNOSIS AND FOLLOW UP 14
    - CURRENT PROBLEMS WITH LAB TESTING 14
    - INTEGRATED APPROACH TO LAB TESTING FOR DIAGNOSIS AND MONITORING 15

- **EPIDEMIOLOGY** **16**
  - URGENT EPIDEMIOLOGICAL ISSUES 16
  - CREATION OF AN EPIDEMIOLOGY ON HCV 17
  - INCREASING THE EPIDEMIOLOGY RESEARCH CAPACITY 17

- **PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION** **17**
  - PRIMARY PREVENTION 17
  - SECONDARY PREVENTION 18

- **QUALITY OF LIFE ISSUES** **20**
  - HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE ISSUES (HRQOL) 20
  - HRQOL RESEARCH ISSUES 20
  - QUALITY OF LIFE ISSUES AND CLINICAL RESEARCH 21
  - ASSESSMENT OF PATIENT NEEDS 21

- **HEPATITIS C RESEARCH IN CANADA: INVENTORY AND SOURCES OF FUNDING** **21**
  - INVENTORY OF HCV RESEARCH 21
  - DOMAINS OF ONGOING RESEARCH ON HCV IN CANADA 21
  - FUNDING: PRESENT AND FUTURE SOURCES 22

- **FRAMEWORK FOR A COORDINATED, AND INTEGRATED NETWORK FOR RESEARCH AND CARE 24**
  - NEW RESEARCH PARADIGM 24
  - STRATEGIC PLAN 25
    - PROGRAMMATIC APPROACH 25
    - INCREASING THE RESEARCH CAPACITY AND HUMAN RESOURCES FOR CARE 25
  - NETWORK OF CENTRES OF EXCELLENCE 26
- **CONCLUSIONS 26**
- **APPENDIX**

EXECUTIVE SUMMARY

Hepatitis C (HCV) is a health problem with an estimated 170 million people infected around the world. It is quantitatively the first viral pandemic afecting industrialized countries. While there is no direct and representative measurement of the prevalence in Canada, a plausible estimate is 240,000 infected persons (0.8%). As pointed out in a recent Editorial inThe lancet, HCV is almost a stealth disease:

1) Tracking its incidence is nearly impossible
2) Symptoms are lacking or are non specific in 80% of newly infected patients
3) It is estimated that only 30% of infected Canadians are aware of their infection
4) There are no reliable clinical or laboratory markers for acute HCV infection
5) HCV - related severe complications such as cirrhosis, end-stage liver disease and hepato-cellular carcinoma develop insidiously and take more than a decade to become manifest

THE BURDEN OF HCV

HCV is already an important cause of disabilitydysfunction, morbidity and mortality The burden of HCV on the health care system is already considerable and will increase substantially in the next decade (1999-1208). The LCDC model predicts that by 2008, the incidence of cirrhosis and end-stage liver disease will have doubled while liver deaths and liver cancer will have increased by 140% and 70% respectively Given the current shortage of organ supply it is difficult to see how it will be possible to increase annual liver transplantations from 217 to 610 during that same decade.

The HCV epidemic is much larger than HIV and its complications are burgeoning. In the face of a remarkable decrease of HIV deaths from 1406 in 1994 to 288 in 1997, it is predicted that liver deaths will number 629 in 1999 and increase to 904 in 2003.

It is clear that the increasingly heavy burden of HCV disease on infected persons and on our health care system will require an improved understanding of HCV infection through basic, patient and population-oriented as well as evaluative research to ensure high quality cost effective care and improved patient outcomes as well as to reduce the probability of infection among those who have not been infected.

DEFINITION OF A RESEARCH AGENDA

The research agenda identified for Canada during the Workshop is based on current gaps in knowledge, and inventory of hepatitis research compieted or underway in Canada, present and future sources of funding and the research capacity which can be mobilized and eventually expanded.

Biology of the virus and pathogenesis of HCV Basic research is the first step in the innovation process. It has its greatest impact if integrated within a full spectrum of research pertinent to HCV

The development of in vitro (cells) and in vivo models (small animals) of HCV infection is key to progress for better therapeutic strategies and for a vaccine. Other basic research questions, which need to be answered, include the following:

- The virology and immunological basis for persistent infection
- The pathogenetic mechanisms of both acute and chronic liver cell injury
- The factors responsible for progression to cirrhosis and cancer
- The mode of action of current therapies
- The mechanisms by which HCV eludes the immune system
- The viral and virus-induced antigens which elicit protective immunity

Clinical research and treatment Patient-oriented research needs to expand beyond Phase III clinical trials. There is an urgent need for clinical research targeted to the following objectives:

- Elucidation of the basis, for difering clinical presentations, for extrahepatic manifestations and for fatigue as an initial symptom
- Clarification of the natural history of the disease factoring in age, gender and mode of transmission but also genotype, quasispecies diversity and viral load.
- Closing of the gap between basic and applied research by participation in Phase I and Phase II studies and continued involvement in Phase III clinical trials.

Laboratory testing There are a number of unresolved questions concerning the convenience, cost effectiveness and accuracy of current testing methods. The possibility of testing on dry blood and on saliva should be explored.

Reliable, easily accessible and efective lab testing is the foundation for the broad network of research necessary to decrease the burden of HCV The entire spectrum of basic, clinical, epidemiological and evaluative research is dependent upon an integrated closely linked and accessible national patient database and serum repository

Ethical concerns raised by patient registries and serum banks will need to be addressed.

Epidemiology No single discipline will be efective in reducing the burden of HCV The research questions are complex and have wide ramifications. Productive research teams and centres will be those which can bring together the full range of disciplines.

There is significant strength in epidemiology in Canada but human resources and facilities are problematic. These need to be addressed if epidemiology is to follow progress on the biomedical aspects of HCVThere are a number of urgent epidemiological issues:

- Epidemiological studies have been regional and cross-sectional instead of being national and prospective
- Studies should be targeted not only to high-risk populations but also include those at low risk.
- Between 10% to 40% of infected individuals contracted the disease by a mode of transmission which cannot be positively identified or which is unknown altogether
- The prevalence associated with high risk sexual behaviorhousehold contacts, sporadic blood to blood contact and vertical transmission is unknown altogether
- There is under reporting and surveillance is not up to par

Primary and secondary prevention Effective strategies for both primary prevention aimed at reducing the risk of contacting HIV and secondary prevention targeted to reduce the risk for liver disease and its complications in infected persons are needed. They cannot be devised without the acquisition of new clinical and epidemiological knowledge.

Topics for research into primary prevention include inquiry into undiscovered modes of transmission, IV drug use with emphasis on factors leading to it, effectiveness of current strategies for prophylaxis of HCV with emphasis on aspects of HCV which difer from HIV.

A research background would be necessary before innovative secondary prevention activities can be implemented, this will require the acquisition of information 1) on the relationship between a risk factor and acquiring HCV, 2) on the prevalence of HCV with a risk behaviour 3) on the way to structure an efective "look back, trace back" program for recipients of blood, blood products and organ transplants prior to 1992 4) on persons who ever Injected drugs or who had a recognized exposure to HCV (e.g. infants born to infected mothers, household contacts, sex partners of infected persons, health care workers).

Finally, HCV specific information, education and prevention messages will need to be profiled after a fact finding research exercise 1) to prevent HCV positive persons 2) to further harm their liver with insults such as alcohol, hepatitisA and B etc and to reduce the risk for transmitting HCV to others and 3) to advocate the need for medical evaluation and treatment.

Quality of life issues HCV has become an important public health issue. Unfortunatelythe design and implementation of policies have largely been based on the medical and scientific models of disease and have undervalued psychosocial and quality of life (QOL) issues.

There is an urgent need for studies in the area of QOL. Ongoing issues, which require attention, include:

- Need for better QOL assessment techniques specific for HCV patients
- Does the mode of transmission affect QOL?
- What is the prevalence and impact of co-morbid conditions such as anxiety and depression?
- Is fatigue related to depression and anxiety to the disease it-self?
- What is the impact of the disease on education, employment, insurability personal relationships and child bearing?
- What are the direct and indirect costs of the disease (e.g. drugs, absenteeism, disability)?
- Will aggressive early patient education programs in HCV infected improve their long term QOL?
- Is the perception of the public for the disease changing in response to education programs?
- What are the iatrogenic consequences of screening and the consequences of a positive test result?

Further attempts at needs assessment of afected communities should be done. A renewed commitment is needed to obtain this information and incorporate it for the formulation of policies and for the allocation of resources. QOL and socio-economic issues should be incorporated into all patient and population-based research. Otherwise, there is a risk that programs will be too narrowly conceived and to poorly implemented to help those people in need.

HCV RESEARCH IN CANADA: INVENTORY AND SOURCES OF FUNDING

A bibliometric analysis of Canadas contribution to the world literature in biomedical and health sciences places Canada ahead of several larger countries with a percentage of 4.9% of papers published in 1997. However, Canada's productivity in HCV research is disappointing with less than 0.6% of all items published in the past few years.

There are glaring deficiencies not only in terms of the number of studies but also in terms of coverage. Given the size of the pandemic, the burgeoning number of severe complications, the growing public health problem and the enormous burden of HCV research efforts need to be rapidly intensified and the research capacity expanded.

Current funding of HCV research other than from the private sector is very modest. The MRC currently supports only three grants directly concerned with HCV NHRDP has not supported any research on HCV since 1996 neither has the Canadian Liver Foundation.

There is a clear need for a large increase in publicly funded research. Progress for the education, patient support and care programs are dependent on the acquisition and application of new knowledge. Two future sources of funding will become available:

1) **The Hepatitis C disease, Prevention, Research and Community - based Support Program of health Canada.** Of the $10M/year available through the Ministels proposal in September 1998, it would be appropriate for this program to allocate a substantial proportion to the full spectrum of HCV research. The spectacular gains made for the control of theAIDS epidemic cannot be isolated from the growth and international caliber of Canadian HIV/AIDS research. It should be noted that 30% of the $42.2M annual budget of the HIV/AIDS federal program goes to research.

2) **The Canadian Institutes of Health Research (CIHR)** The creation of CIHR in February 1999 represents a landmark in the history of Canadian biomedical and health research. It will increase the amount of public money available for research, bring together diverse sources of funding, coordinate isolated research efforts and link them more closely to health care and to the health care system. As the MRC, soon to be subsumed into CIHR, has a renewed commitment to partnerships, negotiations should be undertaken to create a partnership between the Hepatitis C Disease Prevention, Research and Community - based Support Program of Health Canada and the MRC/CIHR. Contributions should also be sought from other governmental agencies, disease-related foundations and the private sector.

FRAMEWORK FOR A COORDINATED AND INTEGRATED NETWORK FOR RESEARCH AND CARE

New Research Paradigm To improve the outcomes of the 240,000 Canadians who are infected and to reduce the probability of infection among those who are not infected will require more than money and an expanded research capacity A three-pronged knowledge strategy needs to be put in place:

- Knowledge generation to expand the stock of relevant knowledge
- Knowledge transfer to assemble, package and deliver it to the right person
- Knowledge use so that best practices are adapted

Integration is key to the success of the undertaking. It will not occur unless there is a profound transformation of the research landscape:

- Isolated research efforts should be integrated across the country
- Disciplinary separation should be replaced by integration across disciplines, institutions and sectors
- Lag between knowledge and its application should be shortened
- Fragmented multi-agency funding should be coordinated through CIHR.

Strategic Plan. There is time and resource - limited funding available for research prevention and community support through the Hepatitis C disease Prevention, Research and Community based Support Program. Thus, it is imperative to:

1) Prioritize certain research themes and build on existing strengths
2) Expand Canada's capacity for research and care
3) Give undivided attention to the creation of national Centers of Excellence for education, prevention, care and research
4) Form a large consortium of diverse funding sources around CIHR for a multi- pronged attack on HCV

The programmatic approach should favour investigator-initiated projects but under well defined themes framed by multidisciplinary programs, which foster cross-disciplinary and inter-sectoral (academic, public health, private sector) collaboration. As pointed out above, the research performance of Canada in the field of HCV research is quantitatively insufficient. HCV research needs to attract productive investigators from related fields of enquiry and to develop new talent. Salary and training programs will be necessary to increase the research capacity for Hepatitis C.

In view of the urgent need for a well orchestrated effort to increase disease awareness, education of the public, training of health professionals, patient support, quality of care and prevention, there is a consensus for the creation of a national network of Centers of Excellence.Anchored inAcademic Health Sciences Centres, these Centres of Excellence would be the hubs for smaller satellite centers. Accreditation of these HCVTreatment and Education Centres and the availability of Clinic incentive grants would ensure the quality of the programs and facilitate close monitoring and access to new treatment approaches.

With expansion of Canada's research capacity over the wide spectrum of HCV research and maturation of productive interdisciplinary and intersectoral linkages, it would be appropriate to apply to the NCE program for a National Centre of Excellence dedicated to HCV research.

IDENTIFICATION OF A RESEARCH AGENDA

FOR THE DIAGNOSIS TREATMENT AND PREVENTION

OF HEPATITIS C IN CANADA

REPORT TO THE MINISTER OF HEALTH

INTRODUCTION

A workshop on Hepatitis C (HCV) was held in Ottawa January 15 and 16, 1999 to define a research agenda for Canada. Initiated by the Medical Research Council of Canada (MRC) it was co-sponsored by the MRC, Health Canada and the Canadian Blood Services.

The meeting was chaired by Dr Morris Sherman who, with the help of a broad-based Steering Committee which met on October 4, 1998 in Montreal, laid down the following objectives:

1) Review critically the full spectrum of HCV research, from basic science to public Health and psychosocial aspects, carried out in Canada,

2) Identify knowledge gaps in the understanding of the pathogenesis, epidemiology, transmission, clinical and psychosocial aspects, complications, management and prevention of HCV

3) Define a research agenda which takes into account the burden of the disease, the research capacity of the science community, and present as well as potential future sources of funding,

4) Propose research, training and salary support programs which will have maximum impact on the acquisition of new knowledge and on the management and prevention of the disease.

This was a closed meeting attended by representatives of the Hepatitis C Society of Canada, the Canadian Hemophilia Society the Thalassaemia Foundation, the Canadian Blood Services, Héma-Québec, the Canadian Liver Foundation, the CanadianAssociation for the Study of the Liver provincial epidemiologists and laboratory directors, the Laboratory Centre for Disease Control, the National Health Research Development Program (NHRDP) of the Information,Analysis and Connecting Branch, MRC, the Hepatitis C Division of the Health Promotion and Programs Branch, the Correctional Service of Canada, the Health Policy Division of the Programs and Consultation Branch of Health Canada, representatives from the Human Immunodeficiency Virus (HIV) research community, and from the pharmaceutical and biotechnology industries involved in HCV research as well as several academic clinician investigators and scientists involved in hepatitis C care and research. The workshop consisted of plenaries, breakout groups and report back sessions, thereby encouraging interactive discussion periods and the development of recommendations. The Appendix provides the detailed program of the workshop, a list of members of the steering Committee and of the attendees.

This report, while largely based upon deliberations which took place during the workshop, is also the result of discussions with stakeholders and of the perusal of relevant literature. It was prepared by an Editorial Committee composed of:

Claude Roy (Principal author)

Jeremy Beaty

Jenny Heathcote

Mel Krajden

Morris Sherman

Mark Swain

Martin Tepper

Lorne Tyrell

Mark Wheeler

THE BURDEN OF HCV

BURDEN OF HCV INFECTION

HCV is a global health problem with an estimated 170 million people (31%) infected around the world. It is quantitatively the first viral pandemic in all industrial countries. While there is no direct and representative measurement of the prevalence of HCV infection for Canada, a plausible estimate, based on expert review of available data, is 240,000 infected persons in Canada in 1998, i.e. 0.8% of the population. This contrasts to the directly measured prevalence of 3.9 million persons (1.8%) in the United States (US). While caution in interpretation is necessary the estimated prevalence of HCV infection in Canada varies by province with British Columbia being the highest (1.4%) and Newfoundland the lowest (0.1%). Nearly two-thirds of infected Canadians are in the 20-39 year age group. Prevalence in males is nearly twice as high as in females. It is estimated that only 30% of infected Canadians are aware of their infection.

BURDEN OF HCV DISEASE

The burden of HCV disease is considerable since in the large majority of cases it is a chronic disease which may progress to severe complications. The majority (60% to 80%) of infected persons are asymptomatic after the initial infection. Eighty-five percent of persons with initial infections continue to be chronically infected. Following a long latency period of one to three decades, one third are expected to develop cirrhosis followed by end stage liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC) will develop in 1% to 5%. However, HCV infection is often silent even when the disease is progressive hence many infected persons are unaware of their status. The burden of HCV disease for the decade 1998-2008 is expected to escalate dramatically (see table below).

PREDICTION OF HCV BURDEN IN CANADA(1999-2008)

		1999	2003	2008
MILD CHRONIC HEPATITIS	P*	164,279	135,926	106,556
	I **	—	—	—
CIRRHOSIS	P	20,223	29,130	39,312
	I	2,974	3,771	4,120
END-STAGE LIVER DISEASE	P	2,366	3,575	5,555
	I	—	—	—
HEPATO-CELLULAR CARCINOMA	P	—	—	—
	I	313	393	534
LIVER TRANSPLANTS	P	—	—	—
	I	217	316	610
LIVER DEATHS	P	—	—	—
	I	629	904	1,522

*Annual Prevalent Cases **Annual Incident Cases

(Based on unpublished work in progress at the Blood-borne Pathogens Division, LCDC with assistance from Robert Remis)

By 2008, the number of HCV cases with cirrhosis and end-stage liver disease will have doubled while liver deaths and HCC are expected to increase by 140% and 70% respectively In the US, a large epidemiological study has already noted a 70% increase in HCC over the past two decadesAlso noted is the prediction that the number of liver transplantations done in Canada will increase by a factor close to 3 by the end of the decade. In the face of a remarkable decrease in HIV deaths from 1406 in 1994 to 288 in 1997, it is predicted that liver deaths will number 629 in 1999 and increase to 904 in 2003.

BURDEN OF HCV ON THE HEALTH CARE SYSTEM

Although the LDCD model has its limitations, it does deliver a clear message. HCV is already an important cause of disability dysfunction, and morbidity as well as mortality The burden of HCV on the health care system, already considerable, will increase substantially over the next decade. While in the US the incidence of acute hepatitis C infection started to fall in the 90s, no such decrease has yet been observed in Canada. Even though the model shows a 35% reduction by 2008, it is not expected that complications of HCV will decrease before 2018.

WHAT CAN BE DONE TO DECREASE THE BURDEN OF HCV

The direct consequences of HCV disease on the health care system are considerable and immediate action is necessary to deal with this looming crisis. It is necessary to estimate the resources necessary to meet the needs of people with HCV as well as those of the health care system. Canada must swiftly plan studies, establish policy and commit resources commensurate with this burgeoning public health challenge. In moving this challenging agenda forward it is imperative to keep people affected by HCV at centre stage and empower them to make informed decisions on issues pertaining to public awareness, screening, diagnosis, treatment options, access to care, prevention programs and research strategies in order to decrease the burden of HCV

HCV AWARENESS: Despite its significantly higher prevalence, hepatitis C has long been overshadowed by HIV. While much media attention has been given to HCV (primarily related to blood supply compensation issues) there is a need for a broad-based public education campaign to increase the public's understanding of HCV risks, their avoidance or minimization, symptoms, complications and burden. Further a primary target for focussed information should be populations at particular risk, e.g. recipients of blood products prior to 1992, IV drug users, immigrants from areas of high prevalence, individuals with high risk sexual behaviour School programs could do much to equip the next generation with current knowledge.

For health care providers, special attention should be given to education programs designed to optimize the timely recognition and up-to-date management of HCV infection and to training programs for the recruitment and training of gastroenterologists and hepatologists with a special interest in HCV

SCREENING AND DIAGNOSIS: State-of-the-art technology should be accessible for the screening of all Canadians at risk as well as for those who feel that they have the disease.Timely access to a specialized HCV care team should be available for confirmation of the diagnosis, information and patient support in a spirit of shared decision making.

TREATMENT: Effective treatment should be available to everyone who needs it in an environment where options are discussed along with risks and benefits.All efforts should be applied to make sure that exemplary care is provided across the country

PREVENTION: Much remains to be learned with regard to primary and secondary prevention.A massive effort should be deployed to develop innovative strategies in collaboration with the HIV community not only for obvious risks but also to address sexual, perinatal and household transmission, the importance of which are not well established.

Community based organizations are often on the front line when it comes to the identification of emerging problems. Furthermore, because they have direct access to at risk populations, they are key partners, their work will help ensure the improvement of community health. Harnessing the power of science, technology and medicine to the resolution of HCV will not be successful unless it is recognized that science needs to be an integrated part of health services. Moreover,the resolution of HCV is not within the reach of a single scientific discipline. In view of the fact that, beyond determinants, there are social, economic and environmental factors that play they will require investigation.

DEFINITION OF A RESEARCH AGENDA

It is clear that the increasingly heavy burden of HCV disease on infected persons and our health care system will require an improved understanding of HCV infection. We need to focus on the biology of the virus and the pathogenesis of HCV, a shortened lag between "precept and practice" through patient- and population-oriented research, and a fresh commitment to evaluative research, in order to put in place policies and structures which will ensure high quality cost effective care and improved patient outcomes.

The research agenda and strategic approach which follow are based on current gaps in knowledge, the inventory of hepatitis research either completed or underway in Canada, present and future funding sources, and the research capacity (human resources) which can be tapped. Attention is also given to the identification of research themes in terms of the impact for the diagnosis, treatment, and prevention of HCV in our country.

BIOLOGY OF THE VIRUS AND PATHOGENESIS OF HCV

Understanding the biology of the virus and the pathogenesis of HCV is key to progress in decreasing the burden of the disease. Basic research is the first step in the innovation process. It can have the desired impact if integrated within a full spectrum of research pertinent to HCV

MODEL SYSTEMS: The identification of HCV was a triumph of modern molecular biology Clearly, the combination of reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and PCR amplification of viral complementary DNA(cDNA) has played a pivotal role in the identification of the virus responsible for the vast majority of non-Anon-B hepatitis cases. This very sensitive technology permits the detection of low-level replication of the virus which take place in hepatocytes and possibly in a range of other tissues. However, formal proof of replication in all culture systems has not been easy to obtain.The development of in vitro viral propagation systems to study the mechanisms of cell infectivity would be of great help. The development of such technology would facilitate the study of cellular immune mechanisms, neutralizing antibodies and epitopes. It is the key to the search for new antiviral agents.

At this time, the only animal model available is the nonhuman primate. Small animal models of acute and chronic infection for characterization of the replicative cycle of the virus, of the host immune response, mechanisms of recovery and persistence as well as of liver injury are badly needed.

VIROLOGIC AND IMMUNOLOGICAL BASIS FOR PERSISTENT INFECTION: The mechanisms by which a high rate of persistent infection are established appears to be related to the genetic diversity of the virus and the host response.

Like other RNA viruses, the substantial heterogeneity of the HCV genome is the result of mutations which occur during viral replication. Within an infected individual, HCV consists of a population of closely related yet heterogeneous sequences (quasispecies) which result from the rapid development of mutations. By the time a humoral immune response is mounted, there is a new generation of mutants which is not recognized by the preexisting antibodies.

Studies are needed to elucidate the immunological and virologic basis of recovery from HCV as opposed to persistence of viral infection. Also needed is research targeted to identification of factors independent of HCV load and dynamics which account for severe versus mild liver damage.

LIVER CELL INJURY: The pathogenetic mechanisms of both acute and chronic HCV infection are still poorly understood. These are key to the design of better therapeutic strategies.

In the acute stage of the disease, a strong CD4+T proliferative and cytokine response has been documented in chimpanzees with viral clearance. In humans with mild HCV-induced liver disease, it has been shown that the CD4+ cell response is associated with control of the viral infection. The role of Th1 and Th2 and of their cell receptors remains to be defined. The level of HCV specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte response also deserves attention, as it appears to contribute to viral replication and disease activity as well as to the response to d-interferon therapy. Whether it also is predictive to successful combination therapy (interferon-ribavirin) is unknown.

The mechanisms by which HCV induces liver cell injury are largely unknown. There is little evidence for direct cytopathic damage. However, histological features suggest that apoptosis is present and host immune cytotoxic (e.g. T lymphocyte-mediated) pathways of apoptosis are activated. Furthermore, HCV viral proteins have recently been shown to modulate apoptosis. The mechanisms that lead to the formation of lymphoid aggregates, and to steatosis are unclear. Particularly intriguing is the epithelial damage to bile ductules. As HCV is not detected in bile duct cells, it could be immune damage. It is clear that progress in characterizing the response of the host's liver cells will not come about until liver cell culture systems fully permissive for viral replication are available.

FIBROGENESIS: Clinicians are intrigued by the observation that 30% of chronically infected HCV patients never develop fibrosis which ultimately leads to bridging fibrosis and cirrhosis.

Studies are needed to investigate mechanisms of fibrogenesis induced by HCV. The creation of small animal models would be most helpful to characterize not only the effect of HCV on liver matrix deposition and hepatic fibrosis, but also the efect of alcohol. It is interesting to note that a high percentage of alcoholic cirrhotics (15% to 50%) are known to have chronic HCV. Does alcohol make hepatocytes more sensitive to the fibrogenic effects of mediators of inflammation (i.e. cytokines, oxidants, iron etc.)? Insights on the effect of HCV on stellate cells are crucial to our understanding of the factors mediating the enhanced fibrogenesis leading to end stage HCV liver disease. Surrogate markers for liver fibrosis are necessary so as to avoid the need for repeated liver biopsies to evaluate the severity of the disease.

CARCINOGENESIS: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a dire complication of HCV and surveillance testing technique for its early detection are inadequate. The development of the techniques such as more sensitive and specific blood tests or imaging would be most helpful. Basic research is needed to elucidate the mechanisms of development of HCC. Is it the consequence of a chronic inflammatory response with extensive fibrosis or is it related to genetic factors of the host, HCV species, subtypes and quasispecies?

TREATMENT: Great strides have been made in the past year with combination therapy It has led to the approximate doubling of the response reported with intermittent, short acting interferon monotherapyEven among those patients with the more resistant genotype I, the response is between 25% and 29%. Despite this success, research applications are needed to identify and develop new therapeutic modalities based upon HCV's replication cycle, protein structures and host response. The mechanisms of action of existing therapies and how the combination exerts a synergic effect requires investigation. Canadian expertise in crystallography of proteins and in the design of proteases may lead to new therapeutic molecules.

Before new strategies of intervention become available, better means of predicting responses, and of defining viral eradication versus repression also call for fundamental approaches in close collaboration with patient and population-oriented researchers.

VACCINE DEVELOPMENT The ultimate goal of HCV research is the development of a vaccine. This cannot be envisaged unless permissive tissue culture systems, reliable animal models, identification of viral and viral induced antigens eliciting protective immunity better understanding of the molecular determinants of both cellular and humoral immunity to HCV knowledge of the nature of antigenic variation as related to quasi-species, and information on the mechanism by which HCV eludes the host immune system become available.

CLINICAL RESEARCH AND TREATMENT:

CLINICAL PICTURE: Elucidation of the basis for difering clinical presentations (i.e. silent acute hepatitis, cholestacic hepatitis, chronic active LKM-positive hepatitis, post-liver transplant hepatitis) is needed. In depth studies to elucidate the cause of the fatigue associated with HCV infection are needed.

Determination of the basis for extra hepatic autoimmune manifestations including cryoglobulinemia, lymphoma, anti-LKM positive proliferative glomerulonephritis and Sicca syndrome may throw light on understanding the immunopathology of the virus and of the host's response.

NATURAL HISTORY: The natural history of the disease requires further work. The long-term morbidity (>20 years) and mortality of chronic HCV infection have not been fully determined.The extent of initial liver injury is greater in post-transfusion cases. Post-transfusion infection may account for a higher incidence of progression to end stage liver disease and cancer Viral load, genotype and quasispecies diversity need to be factored into all studies examining the outcome of chronic HCV infection. Long-term follow up studies are needed to find out if other factors are involved, as well as to elucidate the reason why infection in the younger age group appears less likely to progress than in older individuals particularly of the male gender.

Besides mode of transmission, age, and gender environmental factors other than alcohol, such as smoking, nutrition, geographic location, medications, and co-infections with other viruses need to be investigated. The pediatric age group deserves special attention since rapid progression of fibrosis has been observed in the absence of other factors (such as alcohol or drugs). Further inquiry should also be made into the progression of the disease in patients with haematologic disorders who received, and are continuing to receive blood and blood products. It is quite clear that a prerequisite for undertaking studies on the natural history of the disease, and on the identification of prognostic factors, is the creation of a country wide network of databases and serum banks.

TREATMENT: At a time when substantial progress is being made for the treatment of HCVit is difficult to accept that none the less access to care is limited. Furthermore, because of an insufficient number of experts among physicians other health professionals, it is clear that a significant proportion of

Canadians with HCV are getting sub-optimal care. In order to ensure access to high quality care, responsive to new developments and responsible for the creation of new therapeutic strategies, a trans-Canada network of closely linked-treatment centres should be created.

This network should be anchored in CanadianAcademic Health Sciences Centres in order to benefit from the generation and application of new knowledge by multi-and inter-disciplinary research teams.

The HCV centres should be part of a ClinicalTrials Network responsible for prospective studies on new treatments. Clinical trials on children with HCV adults with HCV and normal ALT, the aboriginal population, relapsers and post-transplant HCV should be undertaken. In transplant patients, a unique pattern of HCV is seen. A high level of viremia is associated with profound hepatocellular damage suggesting direct viral cytopathic injury of liver cells. In this context, new potent antiviral agents need to be tested. Clinician investigators, in close collaboration with the private sectorshould be involved in phase I and II studies and in the design of phase III clinical trials. In view of the enormous burden associated with the progression of HCV, the feasibility of "fast track" studies, like in HIV/AIDS, should be examined.

LABORATORY TESTING FOR SCREENING, DIAGNOSIS AND FOLLOW UP

CURRENT PROBLEMS WITH LAB TESTING

A variety of tests are available for the diagnosis of HCV Tests that detect antibody against the virus include the enzyme immuno-assays (EIAs) which contain HCV antigens from the core and non structural genes, and the recombinant immunoblot assays (RIBAs) which contain the same HCV antigens as EIAs but in an immunoblot format.

In addition, several polymerase chain reaction (RT-PCR) assays for HCV RNAhave been developed to detect the RNA virus directly in the serum. Liver biopsies are commonly done to assess the severity of the disease before treatment, but there are no readily available tests for detection of HCV antigens in the liver.

There are a number of unresolved questions regarding these laboratory tests:

EIAs: The second and third generation EIAs have a high sensitivity (95% to 99%) and positive predictive value in high prevalence populations such as patients with clinical hepatitis (>95%). However, in populations with a low HCV infection prevalence (<5%) assay specificity is problematic and supplemental testing is often necessary All positive EIA results should be rechecked either by repeat testing using another manufacturels EIA, or by a supplemental immunoblot assay and/or nucleic acid amplification assay It has been shown that dual testing with two diferent EIAs can reduce the need for supplemental immunoblot testing by approximately 85%.

RIBAs: Supplemental testing of EIApositive results by immunoblot assays is used to demonstrate specific antibody reactivity However, it must be realized that indeterminant or negative EIAand immunoblot results can be seen early during seroconversion, in immuno-suppressed individuals as well as in patients who may be resolving their clinical infection.

RT-PCR: While typically 85% - 95% of EIA and immunoblot positive individuals are actively viremic, immunological reactivity cannot diferentiate active from resolved infection. Hence, there is a clear need to use nucleic acid based testing to accurately assess whether an individual is actively infected.

Furthermore, RT-PCR technology is the only means of detecting HCV within one to three weeks following exposure and in immunocompromised individuals, and depending on how soon after infection and how immunocompromised the tested individual is (the overall negativity of current anti-HCV assays probably occurs in less than 2% of cases). Quantitative HCV RNA levels in serum have been used to demonstrate the intense replicative capability of HCV (approximately 10 $^{10-13}$ virions per day in infected individuals) to prognosticate therapeutic response as well as to assess anti-viral therapy treatment response. The currently available commercial RT-PCR assays (AMPLICOR) have a lower limit of detection of 100 copies/ml.

The quantitative assays are approximately 5-10 fold less sensitive and difer in standardization. This means that quantitative results from the same specimen tested on the diferent assays (AMPLICOR vs Chiron bDNA) may difer 10-fold or more. To minimize false negative or inaccurate quantification results, serum must be rapidly separated from cellular components following collection. Once separated, serum is stable at 4C for at least 4 days and may be frozen. Freeze thawing up to 8 times does not afect stability. In house PCR assays have a reputation for poor reproducibility Both for in-house and commercial assays, rigorous quality assurance and control should be in place in laboratories performing the assay

GENOTYPES: At least six genotypes and >90 subtypes of HCV exist. Unfortunatelygenotypes I, the predominant genotype is relatively resistant to interferon compared to genotype 2 and 3.Treatment regimens may be guided to some extent on the basis of genotypes.

QUASI-SPECIES: Identification of quasispecies remains a research tool. Howeverit promises to be useful as failure of IFN treatment has been associated not only with a high viral load but also with a large quasispecies diversity.

INTEGRATED APPROACH TO LAB TESTING FOR DIAGNOSISAND MONITORING:
This requires the collection and tracking over time of data on clinical problems; services; interventions/adverse effects; as well as appropriate definitions and outcome measurements. These data must undergo analysis to assess the impact of intervention(s) and the healthcare infrastructure should include mechanisms to change practice to optimize the care of individuals and populations. Fundamentally this would require an integrated Hepatitis Network which would assess intervention outcomes and strive to continuously use the most appropriate algorithms for screening, diagnosis, prognosis and monitoring of HCV infections as well as assess populations which could benefit from additional prevention and/or treatment interventions. This can only be achieved through a national infrastructure with very strong information technology components to facilitate data collection from multiple sources and allow the data to be transformed into useful information to update clinical and public health guidelines policies.

In the context of laboratory testing issues: focused studies to enhance the convenience, cost effectiveness and improving the accuracy of current testing methods are clearly necessary Examples include: the use of dried blood and saliva testing, optimizing screening of at risk populations including pregnant women. Ethical concerns raised by patient registries and serum banks will need to be addressed.

Reliable, easily accessible and efective lab testing is the foundation for the broad network of research necessary to decrease the burden of HCV. The entire spectrum of basic, clinical, epidemiological and evaluative research is dependent upon an integrated, closely linked and accessible national patient database and a serum repository.

EPIDEMIOLOGY

No single discipline will be efective in reducing the burden of HCV In an area where research questions are complex and on their own have wide ramifications, productive research teams and centres will increasingly be those which can bring together the full range of disciplines. Opportunities for advance in knowledge and for its application have never been greater Over the past two decades, epidemiology has made significant progress. There is significant strength in Canada but human resources and facilities are problematic. These need to be addressed if epidemiology is to follow progress on the biomedical aspects of HCV.

URGENT EPIDEMIOLOGICALISSUES: Early assessments of the total number of infected individuals and rates of infection have been greatly underestimated. A number of factors, each of which , can be the object of study, must be taken into consideration:

1) The disease is not generally recognized by the public so levels of concern and testing are low The incidence of the disease is unknown.

2) The medical community is not well educated about HCV Many cases go unrecognized, untreated or poorly treated.

3) The true burden of the disease is still a matter of speculation since it is based on fragmentary data.

4) Epidemiological studies are regional and cross sectional instead of being national and prospective. There are no ongoing studies on the annual incidence of HCV

5) Study samples should not only be targeted to high-risk populations such as drug users, prisoners, Aboriginals, immigrants, and persons with multiple sexual partners but also to low-risk populations other than the ones which regularly donate blood.

6) HCV has an inherent ability to mutate rapidly (quasi-species) and produce diverse genotypes. This requires the use of diferent assays which may introduce confounding variables in current epidemiological studies.

7) Between 10% to 40% of currently infected individuals contracted the disease by a mode of transmission which either cannot be positively identified, or which is unknown altogether epidemiological studies are needed on transmission modes other than those already recognized.

8) The relative importance of exposures associated with the transmission of HCV haschanged over time. In the past, blood and blood products accounted for 15% to 20% or more of all infections. It is now a negligible contributor while the proportion accounted for by intravenous drug use now contributes 60% to 90% of new cases. Thus it is evident that most epidemiological and prevention studies should be directed to this group. The prevalence associated with high-risk sexual behaviour and with household contacts is not well studied, neither is the incident associated with sporadic percutaneous blood to blood contact. (e.g. sharing straws for cocaine snorting) Growing attention has been given to vertical transmission as the risk of an HCV positive mother infecting her infant is now estimated to be 5% with an increase to 20% if the mother is also infected with HIV.

9) In view of the fact that most infected persons are asymptomatic for decades there is inaccurate and under reporting of HCV.

10) Surveillance is not up to par It needs to be national in scope brining the federal government (LCDC) and the provincial governments as well as local public health authorities together

11) As pointed out in the section on the burden of HCV infection, the burgeoning incidence of complication (cirrhosis, HCC, endstage liver disease) calls for reliable models on which allocations of resources for care and facilities will be made.

CREATION OF AN EPIDEMIOLOGY ON HCV: Incidence studies, surveillance, case control studies, cross-sectional surveys of population groups demonstration projects, as well as the monitoring of modes of transmission and of sequelae of HCV would be best addressed by the creation of a multi-centred epidemiology network involving academics, not-for-profit foundations, governmental public health authorities and the private sector This network could not only carry out high quality research to fulfill national needs but also could collaborate at the international level.

INCREASING THE EPIDEMIOLOGY RESEARCH CAPACITY: It is quite clear that the HCV research strategy needs to take into consideration the fact that human resource limitations is a serious problem. The creation of appropriate infrastructures and access to new research resources have the potential to attract qualified epidemiologists to the field. Notwithstanding this type of recruitment, attention needs to be given to attracting young talent. Within the next one to four years and given the appropriate infrastructure and resources, it may be possible to build the capacity for HCV epidemiology research from existing programs. On a long term (five to ten years) basis, one should reasonably envisage the need for 30 to 40 new hepatitis C epidemiologists in Canada.

PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION

Reducing the burden of HCV infection and HCV related disease requires the implementation of primary prevention activities aimed at reducing the risks for contracting HCV and secondary prevention strategies targeted to reduce the risk for liver disease, its complications and other HCV related diseases in infected persons. In devising primary and secondary prevention policies, social and political aspects need to be taken into consideration. (e.g. drug abuse harm reduction policy and correctional services policy).

Effective strategies cannot be devised without the acquisition of new clinical and epidemiological knowledge. Their implementation will need to be the object of research in order to evaluate their effectiveness to reduce the incidence of disease, to identify persons infected, to provide appropriate care and follow up as well as to promote healthy lifestyles and behaviours.

PRIMARY PREVENTION

The final solution to HCV is the development of a vaccine. However it is not a "be-all-end-all" as it cannot be expected to be available in the foreseeable future. Efforts should be made to develop the vaccine but not at the expense of prevention.

RESEARCH INTO UNDISCOVERED MODES OF TRANSMISSION: Current practices that screen blood, plasma, organ, tissue or semen donors determined to be at increased risk for HCV by history or who have serologic markers for HCV infection must be maintained to prevent HCV transmission. Viral inactivation of all blood products must also be continued. Little is known about virus viability on needles, toothbrushes, astroturf etc. and about the most eficient cleanup methods.

Data with regard to sexual transmission are incomplete. Studies on discordant couples (only one partner infected with HCV) and on vertical transmission are needed.The magnitude of risk from female to male and vice versa is unknown. The biological factors influencing the risk of sexual transmission, such as host susceptibility and viral load of sexual secretions, require clarification. Information is also lacking on percutaneous exposure in health care settings (e.g. EEG, endoscopy equipment, dialysis, healthcare personnel). Reliable data on other potential risk factors include tattooing, body piercing etc., would be helpful because they could have an impact on present primary prevention strategies. Finally the risk of intra-familial transmission should be the object of ongoing surveillance.

IV DRUG USE (IVDU): Healthcare professionals in all patient care settings should routinely obtain a history about the use of drugs. As IV drug use now accounts for the large majority of new cases, it is appropriate to concentrate research efforts and primary prevention activities on this mode of transmission.

Research questions which should be addressed include the following:

Initiation into injection drug use: What factors predict the risk of initiation? What factors predict the cessation of needle use? What factors predict relapse?

Actions needed include:

1) the design of epidemiological surveys involving diverse sites and cultures;
2) an alliance with other drug use prevention research in order to work out combined methodological approaches.

New Intravenous Drug Users: How can HCV transmission be prevented? What is the effectiveness of new innovative strategies to reduce harm? What are the determinants of initial IVDU? Can we identify groups at risk and prevent initiation of drug injection?

Post-Exposure Prophylaxis: What is the risk inherent to different types of exposure? What is wrong with current prophylactic programs? How can we increase compliance with those programs? Longitudinal studies should be performed in order to adopt a national strategy along with nested case control studies.

It would be appropriate to combine HCV and HIV research efforts. However HCV research should not be piggy-backed to HIV, as there are many specific aspects which justify specific prevention activities namely:

1) Transmission of HCV is mainly due to blood exposure;
2) The HCV epidemic is essentially driven by IVDU;
3) Among IV drug users, HCV is acquired more rapidly after initiation than HIV

SECONDARY PREVENTION

A number of secondary prevention activities aimed at preventing and decreasing the consequences of HCV infection are already in place. However they deserve to be revisited as some are not based on solid information and represent isolated efforts. In view of the rapidly increasing burden of HCV the research background for innovative secondary prevention activities need to be laid down.

TESTING OF HIGH RISK GROUPS: Persons most likely to be infected with HCV should be identified, counselled and treated in order to prevent complications and transmission to others. Routine testing should

be offered along with counselling and appropriate follow-up. Much remains to be learnt about the epidemiological relationships between a risk factor and acquiring HCV as well as on the prevalence of infection among persons with a risk behaviour

At this time, the appropriate infrastructure and resources ought to be in place to test routinely the following:

1) Recipients of blood, blood products and organ transplants prior to 1992. Systematic nation-wide "look back, trace back" programs should be made a priority

   They include the counselling, testing and follow-up of the following:
   - Persons who received blood/blood products before 1992;
   - Persons who received blood/blood products from donors who later tested positive for HCV
   - Persons who received an organ transplant prior to 1992;
   - Repeat blood donors subsequently found to be responsible for cases of post-transfusion hepatitis.

2) Individuals who ever injected drugs including those who injected once or a few times many years ago and do not consider themselves as drug users.

3) Patients with selected medical conditions including:
   - Children and adults with hemophilia, thalassaemia, sickle cell anemia and other hematologic disorders;
   - Persons on chronic hemodialysis;
   - Persons with abnormal ALT levels.

4) Persons who have had a recognized exposure to HCV
   - Infants born to an infected mother;
   - Sex partners of infected persons;
   - Healthcare workers following needle sticks or mucosal exposure to infected blood.

There is a need for new knowledge on the efficiency and cost effectiveness of policies and practices on testing. So far, targeted notification programs have been used. Their efficiency is variable in view of poor record-keeping, change of address and unreliable testing. A general education program should be launched following scientifically sound pilot studies.

Routine screening of HCV in persons with multiple sex partners, men who have sex with men, pregnant women, healthcare workers, prisoners, persons with tattoos, pierced body parts and household contacts is not recommended at this time. However, the recommendation is based on fragmentary information. Research is needed as 10% of HCV victims have no known risk factor nor exposure.

PREVENTION MESSAGES AND COUNSELLING/FOLLOW-UP OF INFECTED PERSONS: HCV specific information and prevention messages should be provided along with information about community resources available for management and social support. Research is needed so that the education programs targeted to the persons with positive test results will:

1) prevent further harm to their liver i.e. abstinence from alcohol, vaccination against HAV and HBV;

2) reduce the risk for transmitting HCV to others and,

3) advocate the need for medical evaluation and treatment.

QUALITY OF LIFE ISSUES

HCV has become an important issue for public health as biomedical, clinical and epidemiological evidence have emerged. Those disciplines have highlighted the prevalence of the infection and its complications. Governments at both the federal and provincial levels are sifting through the evidence and attempting to create structures to deal with the epidemic. Policies and implementation policies have unfortunately largely been based on the medical and scientific models of disease and have undervalued the psychosocial and quality of life issues facing patients infected with HCV

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQOL): Significant progress has been made in the creation of instruments which attempt to define the characteristics of a given health state. These instruments attempt to gauge the impact of a disease state upon an individual's perception of their overall health well-being. Very few studies of HRQOL have been done in HCV. The studies which have been performed consistently demonstrate that HCV patients have a significantly reduced HRQOL. However, HRQOL scores do not correlate with the degree of hepatic inflammation and fibrosis nor with ALT levels or the presence or absence of HCV viremia. Of interest is the observation that HRQOL scores are lower in IVDU patients that in other groups. The impact of treatment of HCV patients with interferon upon their HRQOL is controversial. Studies to date have described either similar improvement in HRQOL scores in interferon treated responders and nonresponders or greater improvement in HRQOL scores in responders compared to nonresponders. Therefore, the impact of viral clearance versus the impact of undertaking treatment alone in HCV infected patients upon changes in their HRQOL are unknown.

In an excellent report published in April 1999 on the health and socio-economic status of Hepatitis C positive transfusion recipients, 1986 - 1990, Robert Hogg and a Team of investigators from the B.C. Centre for Excellence in HIV/AIDS conclude that "the study's results will never be able to show us the personal hardships people with Hepatitis C have faced or how their poor health status has affected their lifestyle and personal well being".

HRQOL RESEARCH ISSUES There is an urgent need for studies in the area of quality of life. Ongoing issues which require attention in HCV patients include:

- Need for better HRQOL assessment techniques specific for HCV infected patients
- Does the mode of transmission affect HRQOL?
- Do patients in trials fare better in terms of quality of life?
- What is the prevalence and the impact of co-morbid conditions (e.g. anxiety and depression)?
- Is fatigue related to depression and anxiety or to the disease itself?
- What are the consequences of HCV on education, employment, insurance, personal relationships, child bearing?
- What are the direct and indirect costs of the disease (e.g. drugs, absenteeism, disability)?

As disease labelling alone efects HRQOL, screening policies should not only consider the benefits (i.e. early treatment, reduction of risk of contamination and social impact of complications) but also the drawbacks. Areas for research include:

- Will aggressive, early patient education programs in HCV infected individuals improve their long term HRQOL?
- Is the perception of the public for the disease changing in response to education programs?
- What are the iatrogenic consequences of screening and the consequences of a positive test result?

QUALITY OF LIFE ISSUES AND CLINICAL RESEARCH: It is clear that HRQOL assessments should be incorporated into all patient-based research where appropriate. The exclusion or marginalisation of disciplines such as sociology, psychology and philosophy from the equation can lead to difficulties in interpreting knowledge, viewpoints and problems as well as in policies and infrastructures unresponsive to the day-to-day experience of living with the virus.

ASSESSMENT OF PATIENT NEEDS: Few attempts at needs assessment of affected communities have been done. A renewed commitment is needed to obtain this information and to incorporate it for the formulation of policies and for the allocation of resources. The workshop was careful in giving due attention to quality of life an socio-economic issues of affected communities. In order to develop a research agenda with a maximum impact on the burden of HCV, these issues should be articulated with all patient- and population-oriented research. Otherwise, there is a risk that programs will be too narrowly conceived and too poorly implemented to help those people in need. Finally, quality of life research must be heard as an independent and separate voice for a better understanding of the problems of every day life with HCV. It is also important to remember that these problems are compounded by representation of the disease as resulting solely from IVDU and by stigmatisation and discrimination.

HEPATITIS C RESEARCH IN CANADA: INVENTORY AND SOURCES OF FUNDING

INVENTORY OF HCV RESEARCH

During the 1970s and 1980s, Non-A, Non-B (NANB) hepatitis was the most frequent infection transmitted by blood transfusions. Its epidemiology was studied with indirect diagnostic tools such as elevation of transaminases weeks after a transfusion in the absence of positive tests for hepatitis A and B and for hepatitis secondary to the Eptein-Barr virus and to cytomegalovirus. Following cloning of HCV and the development of specific tests for anti-HCV antibodies in 1989, there has been an exponential increase in new knowledge covering the full spectrum of research indicative of the growing importance of this major global public health problem.

A bibliometric analysis of Canada's contribution to the world literature in biomedical and health sciences places Canada ahead of several large countries with a percentage of 4.9%. However, this does not hold true for HCV research. A mail questionnaire of 59 hepatologists and scientists as well as a Medline search reveal that Canadian researchers published only 23 papers on HCV during the 1991-1995 period and 26 between 1996 and 1998. This is a disappointing performance since Canadian productivity accounts for less than 0.6% of the world literature on hepatitis C during these last two periods. The mail survey revealed that 37 studies were ongoing and 16 were proposed for 1999. The table below illustrates the research areas and themes.

DOMAINS OF ONGOING RESEARCH ON HCV IN CANADA

BASIC	EPIDEMIOLOGICAL	CLINICAL	QUALITY OF LIFE
MOL BIOL: 2	PREVALENCE: 4	NATURAL HIST: 1	FATIGUE AND QUOL:1
IMMUNOLOGY:1	TRANSMISSION: 6	LIVER DISEASE: 2	
PATHOGENESIS: 1	OUTCOMES: 1	TREATMENT: 15	
DIAGNOSTICS: 2			
DRUG DESIGN: 1			

(Unpublished data from Morris Sherman)

There are glaring deficiencies not only in terms of the number of studies but also in terms of coverage. It is clear that there is an urgent need for an increased research effort in all areas. In laboratory-based research more effort is needed for the creation of in vitro and animal models to study replication, transcription and translation.

A better understanding of the host immune response and of the mechanisms of persistence will also require more attention in order to fuel more applied research. The same comment applies to the design of new drugs. In the clinical arena, information is needed to identify factors affecting progression and means of evaluating it. As HCC is a fatal complication, it is disconcerting that no studies are in place to improve on the crude methods of screening for cancer

Given Canadian strength and word class excellence epidemiology it is imperative that studies be initiated on the incidence of HCV in populations at risk, as a function of modes of transmission to complement those on prevalence. Research on the natural history has yielded fragmentary and often vulnerable information. Research on long-term population-based natural history age-specific progression rates, in children particularly and on the risk of cirrhosis and HCC, are necessary Finally, policies and the allocation of resources cannot be guided properly until the burden of disease in terms of quality of life and of current future health care costs is more throughly evaluated in Canada.

FUNDING: PRESENT AND FUTURE SOURCES

PRESENT SOURCES:

Current funding of research other than from the private sector is very modest.

- **The MRC** supports only three grants directly concerned with HCV However, funding is provided for four others dealing with the liver and are therefore relevant to HCV Furthermore, 47 projects in very basic research have been identified as indirectly related to liver research since they will impact on our understanding of how the liver is injured and repairs itself.

- **The Canadian Liver Foundation (CLF)** is celebrating its 30th anniversary this year It has done a remarkable job at raising the awareness of Canadians for liver disease. Unfortunately a difficult budget situation has prevented CLF from funding research during the past three years.

- **The National Cancer Institute of Canada** is a distinguished funding agency with a 52-year history of support for cancer research. Only two of 675 ongoing research grants deal with liver cancer

- **The National Health Research Development Program** supported important projects between the years 1990-1996 totalling close to 1.8 million dollars. With the recent reorientation of its programs, NHRDP has not funded any disease-related research. However since it is funding HIV research, perhaps it would be receptive to the larger epidemic represented by HCV

- **The Canadian Health Services Research Foundation** was created in 1997 as a five-year partnership program. Although proposals should not include disease-related projects, the Foundation would perhaps be receptive to research in innovative approaches to integrated care proposed for HCV.

- **The Canada Foundation for Innovation** has recently completed its first round of funding for research infrastructure. It provides a unique opportunity for partnership with hospitals research

institutes, foundations and with the private sector for the renovation of laboratories, equipment and the creation of research networks.

- **The Hepatitis C Society of Canada** was created in 1994 to improve the lives of Canadians infected with HCV. Its mission is four-fold:
  1) Support to patients and comfort
  2) Awareness and education
  3) Research into prevention and cure
  4) Seeking social justice

The Society headquartered in Toronto has chapters across the country. It is committed to the creation of Centres of Excellence for early, timely and state-of-the-art health care services as well as for research. Its budget is very modest but the commitment to research is there.

- **The Thalassemia Foundation** was created in 1982 for disease awareness, the support of patients and of research. Three research projects are funded in 1999 but none are on HCV research. The commitment is to use 90% of the Foundation's budget for research.

- **The Canadian Hemophilia Society** is committed to education, patient care and research. Its 1998 Annual Report reveals that about 11.5% of its expenditures on programs went for support of research. However, none of the funded projects were directed to HCV

- **Pharmaceutical and Biotechnology Industries** have funded over the past few years basic research, research into diagnostic tests and clinical trials. They are playing a key role in HCV research with an approximate amount of $25M having been invested in 1997 and 1998.

The private sector is playing an increasing role in health research in Canada where 32 drugs on the market were discovered and/or developed in Canada. However, policy makers and stakeholders need to be made aware of the fact that a healthy, vibrant, innovative publicly funded research enterprise is paramount to the success of targeted private sector efforts. In the words of John Clement of Biochem Pharma, it is clear that..."more pressing public health issues will require additional funding to mobilize and focus the Canadian research expertise on HCV"

FUTURE SOURCES:

Hepatitis C Disease Prevention, Research and Community-Based Support Program of Health Canada: Of the $10M/year available through the Minister Rock's proposal over five years for community support, prevention and research, it would be appropriate for the Hepatitis C Disease Prevention, Research and Community-based Support Program to allocate a substantial proportion to the full spectrum of HCV research. As pointed out earlier, progress for the education, patient support, prevention and care programs are dependent on the acquisition and application of new knowledge. These resources could be used responsibly and efficiently from the very first year

The HCV epidemic is a much larger epidemic than HIV and its complications are burgeoning. The research agenda necessary to deal with the most important public health problem of industrial nations will require considerable resources. In the HIV/AIDS federal program, out of a budget of $42.2M/year, close to 30% goes to research. HPB has access to $1M for directed epidemiological research, NHRDP is responsible for $5M made available for the HIV trials network, for community-based research and Aboriginal research. Finally, $7M is available for extramural research managed by MRC in collaboration with NHRDP for the proposals falling within its mandate.

The Canadian Institutes of Health Research (CIHR) The creation of CIHR announced in the February 16, 1999 federal budget represents a landmark in the history of Canadian biomedical and health research. This initiative will not only increase the amount of public money available for research but will bring together diverse sources of funding. It will coordinate isolated research efforts and link them more closely to health care and to the health care system. Doctor Henry Friesen, who chaired the Task Force on CIHR and who also chairs the Interim Governing Council of CIHR, challenged all HCV stakeholders to seize the opportunity Thought should be given to the creation of dedicated research program on HCV under the aegis of an Institute which could be dedicated to Microbiology and Infection.

As the MRC, which will soon be subsumed into CIHR, has a renewed commitment to partnerships, negotiations should be initiated to explore the possibility of matching funds from CIHR and from the Hepatitis C Disease Prevention, Research and Community - Based Support Program, as well as to put in place mechanisms by which MRC/CIHR would manage the greatly expanded research efforts on HCV in collaboration with that Program and with all stakeholders.

The Canadian Blood Services (CBS) The new blood agency established at the end of 1998 is facing many challenges. Although its primary mission is to provide Canadians with an effective and safe supply of blood and blood products, there is a strong commitment to research and development. The principle that a substantial % of its budget should be dedicated to research has been accepted. In that context, it is appropriate to entertain the possibility that CBS would join the MRC/CIHR - Hepatitis C Program initiative as a third partner by contributing to the joint funding available for research, training and salary support.

FRAMEWORK FOR A COORDINATED, AND INTEGRATED NETWORK FOR RESEARCH AND CARE

NEW RESEARCH PARADIGM

The aims of Canadian research on HCV are: 1) to improve the outcome for the 240,000 individuals who have become infected and 2) to reduce the probability of infection among those who are not infected. This requires more than money and an expanded research capacity A three-pronged knowledge strategy needs to be put in place:

- Knowledge generation to expand the stock of relevant knowledge:
- Knowledge transfer to assemble, package and deliver it to the right people including community people who have direct access to at-risk populations:
- Knowledge use so that best practices for prevention and care are adopted.

Integration of knowledge is key to the success of this undertaking and will not occur unless there is a profound transformation of the research landscape:

- Isolated research efforts should be integrated across the country;
- Disciplinary separation should be replaced by integration across disciplines, institutions and sectors;
- Lag between knowledge and its application in the health-care system should be shortened;
- Fragmented multi-agency funding should be coordinated through the Canadian Institutes of Health Research.

STRATEGIC PLAN

Where would the HCV community of researchers, caregivers and affected patients like to be in five years? The strategic plan should be dictated by achievable goals and driven by principles, ensuring that:

1) coordinated multi and interdisciplinary research be fully integrated with public health activities;
2) exemplary patient care be accessible everywhere in the country; and
3) better outcomes result for those infected with hepatitis C.

There is time- and resource-limited funding available for research, prevention and community support through the Hepatitis C Disease Prevention, Research and Community-Based Support Program created following the Minister's proposal for the investment of $50M over 5 years.

Thus, it is imperative:

1) To prioritize certain research themes, and build on existing strengths;
2) To expand Canada's capacity for research and manpower for care;
3) To give undivided attention to the creation of a national network of HCV Centres of Excellence for education, prevention, care and research and;
4) To form a large consortium of diverse funding sources around the CIHR/Hepatitis C Disease Prevention, Research and Community-Based Support Program for a multi-pronged attack on HCV

PROGRAMMATIC APPROACH: As borne out by the previous section of this report, there is virtually an unlimited amount of potential research which needs to be undertaken. However there can be no prospect of substantial progress if there is not at the same time some degree of order

The HCV research infrastructure should favour investigator-initiated projects but under well defined themes framed by multidisciplinary research programs which foster cross-disciplinary and inter-sectoral (academic, public health, private sector) collaboration. This is in keeping with recent orientation of research programs by the NHMRC Australia, the MRC-UK, as well as the strategic planning likely to be adopted by CIHR.

The creation of a national network for HCV research should rapidly increase both the quality and quantity of research. In doing so, it will contribute to increasing the research capacity To start the ball rolling, a research committee of 8 to 10 representatives of all stakeholders should be formed.

INCREASING THE RESEARCH CAPACITY AND HUMAN RESOURCES FOR CARE As pointed out above, the research performance of Canada in the field of HCV although world-class in terms of quality is quantitatively insuficient. HCV research needs to attract productive researchers from related field of inquiry. Given appropriate structures and dedicated funding, there is no doubt that the field would attract not only seasoned researchers but also new talent.

Salary and training programs will be necessary to increase the research capacity for hepatitis C. Education programs should also be available for the development of expertise amongst health care providers and public health professionals. The training programs should be targeted to physicians ie. family physicians, internists, gastroenterologists, and to nurses, public health personnel, counsellors in addiction centres, psychologists, social workers etc. who will be called upon to work in accredited HCV centres. Funds should be made available to train an increased number of specialist physicians in gastroenterology hepatology and infectious diseases to meet the increasing demand.

This component of the strategic plan is particularly important because the promotion of HCV awareness is suboptimal. Disease prevention programs leave much to be desired and the majority of patients with HCV are getting sub-standard care because of an acute shortage of well trained health care professionals.

NETWORKS OF CENTRES OF EXCELLENCE The case was made throughout this report for the urgent need for a well-orchestrated research effort in order to increase disease awareness, education of the public, training of health professionals, patient support, quality of care and prevention.

There is a wide consensus for the creation of a national network of Centres of Excellence.They should be closely linked by state-of-the-art information technology with access to a national patient registry and a repository for biological specimens. These Centres of Excellence anchored in Academic Health Sciences Centres would be the hubs for smaller satellite centres. Accreditation of these Hepatitis Treatment and Education Centres and the availability of Clinic incentive grants would ensure the quality of the programs and facilitate access to new therapeutic approaches and close monitoring.

In order to ensure a close linkage between the collaborative multi- and inter-disciplinary research activities and the diverse missions of the Centres of Excellence, individual researchers would be members of their own Centre of Excellence. They would participate in the strategic directions and would be encouraged to focus some of their research activities on its particular mission and needs for new knowledge and its application.

With expansion of Canadas research capacity over the wide spectrum of HCV research and maturation of productive interdisciplinary and intersectoral linkages, a long term goal would be to apply to the federally sponsored NCE program for a National Centre of Excellence dedicated to HCV research.

CONCLUSIONS

Having taken stock of the burden of HCV and of the gaps in current knowledge, a broad-based research agenda was considered essential to achieve the following objectives:

1) to increase disease awareness, and public education;
2) to improve screening and diagnostic services;
3) to enhance the quality of care, patient support and prevention;
4) to accelerate the development of new strategies of intervention and of a vaccine, through a better understanding of the biology of the virus and of the pathogenesis of HCV

An inventory of ongoing HCV research and of Canadian contributions to the world literature alerts us to a performance which, quantitatively is unacceptable compared to those in other fields of biomedical and health research, and inappropriate given the dimension and the long-terms consequences of the epidemic. It is clear that the research capacity on HCV and the human resources for patient care and prevention are very limited and deserve immediate attention.

A survey of funding sources reveals that the overwhelming bulk of research funds for HCV comes from the private sector for targeted development of early discoveries in diagnostics and treatments.Access to increased public funding for laboratory and clinical research is deemed necessary to encourage an expansion of current research efforts by the pharmaceutical and biotechnology industries.Through the Hepatitis C Disease Prevention and Community-based Support Program, it is hoped that a substantial proportion of the $10M/year will be earmarked over the next five years for research targeted to the generation, transfer and use of new knowledge.

MRC whose operations are soon to be rolled into CIHR and Health Canada through its Hepatitis C Prevention, Research and Community-Based Support Program should be approached for partnership contributions. MRC/CIHR should be called upon to manage (peer review and administration) these funds in collaboration with that program, with other agencies, appropriate disease-related foundations as well as with the private sector.

Finally, the report proposes the creation of a Network of Hepatitis C Centres of Excellence anchored in Academic Health Sciences Centres which would be the hubs for smaller satellite regional centres. They would have a broad-based mission for research education, training and care. However, each centre would be called upon to develop a specific expertise, thereby contributing to the national effort.

The success of this daunting task and challenging undertaking will require unprecedented cooperation and closing of the ranks of all stakeholders. All partners (i.e researchers, health care providers, public health authorities and the HCV community) need to be actively involved in the analysis of the dimensions of the epidemic, the analysis of the health status and quality of life of victims, and in the strategic planning of research.

APPENDIX

HEPATITIS C:
DEFINING A RESEARCH
AGENDA FOR CANADA

WORKSHOP

JANUARY 15 - 16, 1999

DELTA OTTAWA HOTEL & SUITES
DELTA ROOM B
361 Queen Street
Ottawa ON K1R 7S9

Tel: (613) 238-6000
Fax: (613) 238-6054

SPONSORS:

THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA

HEALTH CANADA

CANADIAN BLOOD SERVICES

BACKGROUND FOR THE WORKSHOP

On September 18, 1998 Health Minister *Allan Rock* announced a comprehensive Hepatitis C proposal to provide better HCV prevention and treatment, significantly strengthen blood safety and help Canadians infected with HCV through the blood system prior to 1986 and after 1990. The proposal had four components:

- A special transfer of $300 million over 20 years to be matched by provinces and designed to provide access to needed medical care not currently covered for people infected through blood.

- Half the cost ($25 to $50 million) of provincial and territorial look-back/trace-back initiatives designed to help identify people infected through blood or who have donated infected blood.

- A sum of $125 million over five years to strengthen blood regulation and disease surveillance following the recommendation of the Krever Commission.

- Up to $50 million over five years for community-based support and research programs.

Following an exchange of correspondence with Minister Rock, MRC and Health Canada decided to sponsor a HCV Workshop and asked Dr. Morris Sherman to strike a Steering Committee which met in Montreal on October 4, 1998, to plan the meeting.

OBJECTIVES OF THE WORKSHOP

1) Review critically the full spectrum of HCV research, from the molecule to public health and psychosocial aspects carried out in Canada.

2) Identify knowledge gaps in our understanding of the pathogenesis, epidemiology, transmission, clinical and psychosocial aspects, complications, management and prevention of HCV

3) Define a research agenda for Canada which takes into account the burden of the disease, the research capacity of the science community and financial resources.

4) Propose research, training and salary support programs which will have maximum impact on the acquisition of new knowledge and on the management and prevention of the disease.

HEPATITIS C:
DEFINING A RESEARCH AGENDA FOR CANADA

FRIDAY, JANUARY 15, 1999

08:15 **WORD OF WELCOME**
Morris Sherman

08:30 **BURDEN OF HCV**
Robert Remis

09:00 **WHAT ARE THE GAPS IN OUR KNOWLEDGE?** (Plenary session)
Chair: Martin Tepper

- Biology of the virus and pathogenesis of HCV
  Raymond Tellier

- Clinical manifestations, natural history of the disease and its complications
  Averell Sherker

- Laboratory testing for diagnosis and follow up
  Mel Krajden

10:00 **HEALTH BREAK**

10:30

- Epidemiology of HCV including minority groups and non parenteral transmission
  Jean Joly

- Primary and Secondary prevention
  Elise Roy

- Treatment of HCV in the general population and in vulnerable populations
  Sam Lee
- Quality of life and socio-economic impact of the disease
  Mark Swain

12:00 **LUNCH**

13:00 **IDENTIFICATION OF RESEARCH PRIORITIES** (breakout groups)

- Biology of the virus and pathogenesis of HCV
  Robert Rando

- Clinical manifestations and natural history of the disease and its complications
  Averell Sherker

- Laboratory testing for diagnosis and follow up
  Mel Krajden

- Epidemiology of HCV including minority groups and non parenteral transmission
  Jean Joly

- Primary and Secondary prevention
  Elise Roy

- Treatment of HCV in the general population and in vulnerable populations
  Sam Lee

- Quality of life and socio-economic impact of the disease
  Mark Swain

14:30 **HEALTH BREAK**

15:00 **REPORT BACK SESSION OF THE SEVEN BREAKOUT GROUPS TO DEVELOP A CONSENSUS AROUND THEIR RECOMMENDATIONS**

16:30 **SURVEY OF CANADA'S CONTRIBUTION TO HCV AND OF PRESENT AS WELL AS OF POTENTIAL SOURCES OF FUNDING**
Chair: Claude Roy

- Inventory of research either completed or underway in Canada
  Morris Sherman

- Survey of present and potential sources of funding
  Mark Wheeler and Claude Roy

17:30 **ADJOURNMENT**

SATURDAY, JANUARY 16, 1999

08:30 **DEFINING AN HCV RESEARCH AGENDA FOR CANADA IN TERMS OF FEASIBILITY AND IMPACT (breakout groups)**

- Basic Science
  Lorne Tyrrell

- Clinical Research and treatment
  Bernard Willems

- Screening and Diagnosis of HCV in the blood supply
  Jutta Preiksaitis

- Epidemiology and outcome research
  Robert Remis

- Primary and secondary prevention
  Paul Gully

- Quality of life and socio - economic issues
  Murray Krahn

10:00 **HEALTH BREAK**

10:30 **REPORT BACK SESSION OF THE SIX BREAKOUT GROUPS TO DEVELOP A CONSENSUS AROUND THEIR RECOMMENDATIONS**

12:00 **LUNCH**

13:00 **WHAT SHOULD BE THE MECHANISMS IN PLACE FOR PERFORMING, EVALUATING AND ADMINISTERING THE HCV RESEARCH, SALARY SUPPORT AND TRAINING PROGRAMS?** (Plenary Session)
Chair: Morris Sherman

- How to deal with unlimited aspirations in the face of limited capability and resources?
  Henry Friesen

- Lessons from other constituencies:

  - The AIDS strategy, phases I and II
    Allan Ronald

  - The NCE model
    Peter Macklem

  - The increasing role of the private sector in health research
    John Clement

14:30 **STRUCTURAL ISSUES FOR THE GRANTS AND AWARDS PROGRAMS**
Chair: Mark Wheeler

- A national network for HCV research
Sam Lee

- The balance between individual and group grants
Mark Bisby

- Salary and training programs to increase Canada's capability for patient care and research
Jenny Heathcote

16:00 **WRAP UP AND CONCLUSIONS**
Morris Sherman

16:30 **ADJOURNMENT**

STEERING COMMITTEE

Chair:	Morris Sherman	
Members:	Fernando Alvarez	Jutta Pruksaitis
	Jeremy Beaty	Robert Rando
	John Clement	Robert Remis
	Francine Décary	Graham Sher
	Jenny Heathcote	Verna Skanes
	Sam Lee	Robert St-Pierre
	David Page	Martin Tepper
	Robert Pinker	
MRC:	Claude C. Roy	
Health Canada:	Mark Wheeler	
Local arrangements:	Nicole Leguerrier	

LIST OF ATTENDEES

Dr. Fernando Alvarez
Gastro-entérologie
Hôpital Ste-Justine
Montréal, QC H3T 1C5

Monsieur Max Arella
Directeur Laboratoire de Virologie
Institut Armand Frappier
Université du Québec à
531 Boul. Des Prairies
Laval QC H7V 1B7

Dr. Vince Bain
University of Alberta, H-site
8440 112 St. NW
Edmonton AB T6G 2B7

Mr. Jeremy Beaty
2409 Lionheart Cres.
Mississauga ON L5K 1S4

M. Luc Bergeron
Schering Canada Inc.
3535 Route Transcanadienne
Pointe-Claire QC H9R 1B4

Dr. Marc Bilodeau
Service d'Hépathologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Mark Bisby
Director, Programs
Medical Research Council of Canada
Holland Cross, Tower B, 5th Floor
1600 Scott Street
Postal Locator 3105A
Ottawa, ON K1A 0W9

Madame Mimi Breton
Executive Director
Hepatitis - C Division
Health Promotion & Programs Branch
Health Canada
400 Cooper Street
Ottawa, ON K1A 1B4

Dr. Suzanne Brissette
Unité de désintoxication
Pavillon- St-Luc CHUM
1058 St-Denis
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Maureen Carew
Health Canada
Medical Services Branch
First Nations and Inuit Health Programs
Jeanne Mance Building, Room 2086D
Postal Locator 1920D
Tunneys Pasture
Ottawa ON K1A 0L3

Mrs.Erma Chapman
Canadian Hemophelia Association
71 Greenhovin Crescent
Winnipeg MB R2R 1B5

Dr. Rabindra Chaudhary
Bloodborne Pathogens & Hepatitis
Bureau of Microbiology
Federal Laboratories
Health Canada, Suite 4680
1015 Arlington Avenue
Winnipeg MB R3E 3R2

Dr. Joanne Chiavetta
Canadian Blood Services
67 College Street
Toronto ON M5G 2M1

Ms. Josie Cirna
Trustee, Education & Awareness
National Thalassemia Foundation
of Canada
416-2650 Southvale Crescent
Ottawa ON K1B 4S9

Dr. John Clement
Biochem Pharma
275 Blvd. Armand Frappier
Laval QC H7V 7A7

Mr. Damiano Conte
Coordinator, Medical Advisory Board
National Thalassemia Foundation of Canada
416-2650 Southvale Crescent
Ottawa ON K1B 4S9

Mr. Darrell Cook
Center for Disease Control
655 West 12th Ave
Vancouver BC V5Z 4R4

Ms. Kim Elmslie
Acting Director
Health Canada
Research & Knowledge
Developing Division
Room 1513A
Jeanne Mance Building
PL. 1915A
Ottawa ON K1A 1B4

Dr. Victor Feinman
Director, Liver Study Unit
Mount Sinai Hospital
600 University Avenue
Toronto ON M5G 1X5

Dr. Peter Ford
Queen's University
2043-99 University Avenue
Kingston ON K7L 3N6

Dr. Henry Friesen
President
Medical Research Council of Canada
Holland Cross, Tower B, 5th Floor
1600 Scott Street
Postal Locator 3105A
Ottawa ON K1A 0W9

Dr. Marc Germain
Héma-Québec
2535, boul. Laurier
Sainte-Foy QC G1V 4M3

Mr. Paul Gully
Deputy Director, LCDC
Tunney's Pasture
PL 0602C1
Ottawa ON K1A 0L2

Dr. Jenny Heathcote
#828 4 West Wing
Toronto Hospital (Western)
Toronto ON M5T 2S8

Dr. Yu-Wen Hu
National Testing Laboratory
CBS National Office
1800 Alta Vista Drive
Ottawa ON K1G 4J5

Dr. Jean Joly
Departement Microbiologie-immunologie
Faculté de médecine
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. "Centre-ville"
Montréal QC H3C 3J7

Dr. Ian Johnson
Room 4017
McMurrich Building
University of Torontp
Toronto ON M5S 1A8

Dr. Arlene King
Centre for Disease Control
655 West 12th Avenue
Vancouver BC V5Z 4R4

Dr. Steven Kleinman
1281Rock Crest Avenue
Victoria BC V9A 4W4

Dr. Murray Krahn
The Toronto Hospital, ENG-236
200 Elizabeth Street
Toronto, ON M5G 2C4

Dr. Mel Krajden
Centre for Disease Control
655 West, 12th Street
Vancouver BC V5Z 4R4

Dr. Bryce Larke
Canadian Blood Services
8249 114 Street NW
Edmonton AlB T6G 2R8

Dr. Daniel Lamarre
Biomega-Bochringer-Ingelheim
2100, rue Cunard
Laval QC H7S 2G5

Dr. Sam Lee
University of Calgary
Health Sciences Centre
3330 Hospital Drive NW
Calgary, AB T2N 4N1

Monsieur Marc LePage
Director Busness Development
Medical Research Council of Canada
Holland Cross, Tower B, 5th Floor
1600 Scott Street
Postal Locator 3105A
Ottawa ON K1A 0W9

Dr. Carolyn Luscombe
Viridae Clinical Sciences
1134 Burrard Street
Vancouver BC V6Z 1Y8

Dr. John Mackay
P.O. Box 5200
400 University Avenue
Saint John NB E2L 4L4

Dr. Peter Macklem
Montreal Chest Institute
3650 rue St Urbain
Montreal QC H2X 2P4

Dr. Steven Martin
GI- Nutrition Division Research Centre
Hôpital Sainte-Justine
3175 Ste-Catherine Road
Montreal QC H3T 1C5

Dr. Richard Mathias
James Mather Building - UBC
5804 Fairview Crescent
Vancouver BC V6T 1Z3

Dr. Thomas Michalak
Liver Research Laboratory
Health Sciences Centre
St. John's NF A1B 3V6

Dr. Gerry Minuk
Canadian Blood Services
67 College Street
Toronto ON M5G 2M1

Dr. Cathy Moltzan
Laboratory Centre for Disease Control
Health Canada
511-11 Holland Avenue
Postal Locator 3005A
Ottawa ON K1A 0L2

Ms. Darlene Morrow
Hepatitis C Society of Canada
1203 Plateau Drive
North Vancouver BC V7P 2J3

Mr. Robert Pinker
Health Policy
Health Canada
Room 1035 B
Brooke Claxton Building
Postal Locator 0910B
Ottawa ON K1A 0K9

Mrs. Billie Potkonjak
Director of Education and Patient Service
Canadian Liver Foundation
National Office
365 Bloor Street East
Ottawa ON M4W 3L4

Dr. Jutta Preiksaitis
WMC 2B1.03
University of Alberta Hospitals
8440 - 112 Street.
Edmonton AB T6G 2B7

Dr. Robert Rando
Biochem Pharma
275 Blvd. Armand Frappier
Laval QC H7V 7A7

Dr. Robert S. Remis
Department of Public Health Sciences
University of Toronto
McMurrich Building, 4th floor
12 Queen's Park Crescent West
Toronto ON M5S 1A8

Dr. Chris Richardson
Amgen Institute
Ontario Cancer Institute
620 University Avenue
Suite 706
Toronto ON M5G 2C1

Dr. Aline Rinfret
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Eve Roberts
Hospital for Sick Children
550 University Avenue
Toronto ON M5G 1X8

Dr. Pierre Robillard
75, Port-Royal est, pièce 240,
Montréal QC H3L 3T1

Mr. Tom Rohan
University of Toronto
McMurrich Building
12 Queen's Park Crescent West
Toronto ON M5S 1A8

Dr. Allan Ronald
Associate Dean, Research
Faculty of Medicine
A108 Chown Building
University of Manitoba
753 McDermott Avenue
Winnipeg MB R3E 0W3

Dr. Claude Roy
Senior Policy Advisor
Medical Research Council of Canada
Holland Cross, Tower B, 5th Floor
1600 Scott Street
Postal Locator 3105A
Ottawa ON K1A 0W9

Dr. Elise Roy
1301 Sherbrooke Street East
Montreal QC H2L 1M3

Mr. Robert St-Pierre
Canadian Hemophelia Association
825 President Kennedy Ave, suite 1210
Montreal QC H3A 1K2

Dr. Lindy Samson
Canadian Infectious Disease Society
Children's Hospital of Eastern Ontario
401 Smyth Road
Ottawa ON K1H 8L1

Ms Sheila Scriver
Clinical Operations Manager
Hoffman-Laroche Limited
2455 Meadowpine Boulevard
Mississauga ON L5N 6L7

Dr. Michael Shannon
Director, LCDC
Health Canada
Tunney's Pasture
Postal Locator 0602C1
Ottawa ON K1A 0L2

Dr. Colin Shapiro
Director
Neuropsychiatry Programme
The Toronto Hospital
200 Elizabeth Street
Toronto ON M5G 2C4

Dr. Graham Sher
Canadian Blood Services
Vice-President, Medical,Scientific
& Clinical Management
1800 Alta Vista Drive
Ottawa ON K1G 4J5

Dr. Averell Sherker
Sir Mortimer B. Davis
Jewish General Hospital
3755 Côte Ste-Catherine
Room G 327
Montreal QC H3T 1E2

Dr. Morris Sherman
Chair, Steering Committee for the
Health Canada -MRC workshop on HCV
The Toronto Hospital
200 Elizabeth Street
Toronto ON M5G 2C4

Dr. Verna Skanes
Canadian Blood Services
Asso. Dean, Research &
Graduate Studies
Memorial University, of Newfoundland
Faculty of Medicine
St. John's NF A1B 3V6

Dr. John Spika
Director
Bureau of Infectious Diseases
Health Canada
LCDC
PL 0603E1, Tunney's Pasture
Ottawa ON K1A 0L2

Dr. Urs. P. Steinbrecher
10th Avenue West.
Vancouver BC V5Z 4E3

Dr. Don Sutherland
Director of HIV - AIDS. SRD-NTD
Tunney's Pasture
PL 0900B1
Ottawa ON K1L 0L2

Dr. Mark Swain
University of Calgary
Health Sciences Centre
3330 Hospital Drive NW
Calgary AB T2N 4N1

Dr. Raymond Tellier
Hospital for Sick Children
550 University Avenue
Toronto ON M5G 1X8

Dr. Martin Tepper
Laboratory Center for Disease Control
Health Canada
Blood Borne Pathogens Division
Postal Locator 3005A
Ottawa ON K1A 0L2

Dr. Karl Tibelius
Deputy Director
Medical Research Council of Canada
Holland Cross, Tower B, 5th Floor
1600 Scott Street
Postal Locator 3105A
Ottawa ON K1A 0W9

Dr. Lorne Tyrrell
Dean, Faculty of Medicine
2J2 WC Mackenzie
Health Sciences Centre
University of Alberta
Edmonton AB T6G 2R7

Ms. Lianne Vardy
Acting Director
Research Community Base Support
Disease Prevention Hepatitis C
Tower B, Holland Cross
Health Canada
Ottawa ON K1A 1B4

Dr. Jean Pierre Villeneuve
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Mr. Mark Wheeler
Assistant Director
Health Policy Division
Health Canada
Room 1035 B,
Brooke Claxton Building
Postal Locator 0910B
Ottawa ON K1A 0K9

Dr. Bernard Willems
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Winnie Wong
2E1-12 WC
8440 - 112 Street
Edmonton AB T6G 2R7

Dr. Shimian Zou
Bureau of Infectious Diseases
Health Canada
LCDC
511-11 Holland Avenue
PL 3005
Ottawa ON K1A 0L2

DÉFINITION D'UN PROGRAMME DE RECHERCHE SUR LE DIAGNOSTIC, LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE L'HÉPATITE C AU CANADA

RAPPORT PRÉSENTÉ AU MINISTRE DE LA SANTÉ

L'HONORABLE ALLAN ROCK

Juin 1999

CRMRC
Conseil de recherches médicales du Canada
Medical Research Council of Canada

TABLE DES MATIÈRES

- **RÉSUMÉ** 1- 6

- **INTRODUCTION** 7

- **LE FARDEAU DU VHC** 9
  - FARDEAU DE L'INFECTION 9
  - FARDEAU DE L'HÉPATITE C 9
  - PRESSION DU VHC SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ 10
  - SOLUTIONS POUR ALLÉGER LE FARDEAU DU VHC 10

- **DÉFINITION D'UN PROGRAMME DE RECHERCHE** 11
  - BIOLOGIE DU VIRUS ET PATHOGENÈSE DE L'HÉPATITE C 11
  - RECHERCHE CLINIQUE ET TRAITEMENT 13
  - ÉPREUVES DE LABORATOIRE 14
    - PROBLÈMES ACTUELS 14
    - DÉMARCHE INTÉGRÉE 16

- **ÉPIDÉMIOLOGIE** 16
  - PROBLÈMES IMMÉDIATS 16
  - CRÉATION D'UN RÉSEAU D'ÉPIDÉMIOLOGIE DU VHC 17
  - ACCROISSEMENT DES RESSOURCES EN ÉPIDÉMIOLOGIE 18

- **PRÉVENTION** 18
  - PRÉVENTION PRIMAIRE 18
  - PRÉVENTION SECONDAIRE 19

- **QUALITÉ DE VIE** 21
  - QUALITÉ DE VIE LIÉE À LA SANTÉ (QDVS) 21
  - RECHERCHE SUR LA QDVS 21
  - QUALITÉ DE VIE ET RECHERCHE CLINIQUE 22
  - ÉVALUATION DES BESOINS DES PATIENTS 22

- **INVENTAIRE DES PROJETS DE RECHERCHE ET SOURCES DE FINANCEMENT** 22
  - INVENTAIRE DES PROJETS 22
  - NATURE DE LA RECHERCHE EN COURS SUR LE VHC AU CANADA 23
  - FINANCEMENT : SOURCES ACTUELLES ET POTENTIELLES 24

- **ASPECTS STRUCTURELS D'UN RÉSEAU DE RECHERCHE ET DE SOIN COORDONNÉ ET INTÉGRÉ 26**
  - NOUVEAU PARADIGME DE RECHERCHE 26
  - PLAN STRATÉGIQUE 26
    - DÉMARCHE PAR PROGRAMMES 27
    - ACCROISSEMENT DE LA MAIN-D'OEUVRE POUR LA RECHERCHE ET LES SOINS 27
  - RÉSEAU DE CENTRES D'EXCELLENCE 28
- **CONCLUSIONS 28**
- **ANNEXE**

RÉSUMÉ

L'hépatite C (VHC) est un problème de santé planétaire. On estime à 170millions le nombre de personnes qui en sont atteintes de par le monde. Du point de vue quantitatif, il s'agit de la principale pandémie virale touchant les pays industrialisés. On ne dispose d'aucune mesure directe et représentative de la prévalence de cette infection au Canada, mais on estime qu'il y a 240000 personnes infectées (0,8%). Dans un récent numéro de *The Lancet*, l'éditorialiste affirmait qu'on peut considérer l'infection à VHC comme une maladie pratiquement indétectable:

1) Il est presque impossible de suivre son incidence.
2) Chez près de 80 % des personnes nouvellement infectées, les symptômes sont absents ou non spécifiques.
3) On estime que seulement 30 % des Canadiens infectés savent qu'ils sont infectés par ce virus.
4) Il n'existe encore aucun marqueur clinique ou biochimique fiable de l'infection aiguë par le VHC.
5) Les complications graves liées au VHC, comme la cirrhose, les atteintes hépatiques terminales et le carcinome hépatocellulaire, évoluent insidieusement et prennent une à trois décennies avant de devenir manifestes.

LA FARDEAU DU VHC

Le VHC est responsable d'un nombre important de cas d'invalidité, de dysfonctionnement, de morbidité et de mortalité. Le fardeau du VHC sur le système des soins de santé est lui aussi considérable et augmentera notablement dans les dix prochaines années (1999-2008). Selon le modèle du LLCM, l'incidence de la cirrhose et des maladies hépatiques terminales aura doublé d'ici 2008, tandis que le nombre de décès par suite de maladies du foie et le nombre de cas de cancer du foie auront augmenté de 140% et de 70 % respectivement. Étant donné la pénurie actuelle d'organes pour transplantation, il est difficile de prévoir comment il sera possible de faire passer le nombre annuel de transplantations de foie de 217 à 610 pendant cette même période.

L'épidémie du VHC est beaucoup plus étendue que celle de l'infection au VIH, et ses complications sont multiples. Alors que le nombre de décès dus au VIH a grandement diminué, étant passé de 1406 en 1994 à 288 en 1997, on prévoit que le nombre de décès par suite d'atteinte hépatique atteindra 629 en 1999, puis 904 en 2003.

Il est clair que le fardeau sans cesse croissant de l'infection par le VHC sur les personnes atteintes et sur notre système de santé exigera une meilleure compréhension de l'infection par ce virus. Cette compréhension sera rendue possible par la recherche fondamentale, la recherche axée sur le patient et sur la population ainsi que la recherche évaluative, elle permettra de dispenser des soins rentables de haute qualité, d'obtenir de meilleurs résultats chez les patients et de réduire la probabilité de transmission de l'infection.

DÉFINITION D'UN PROGRAMME DE RECHERCHE

Le programme de recherche a été défini au cours de l'atelier d'après les lacunes observées dans les connaissances, l'inventaire des travaux de recherche terminés ou en cours au Canada, les sources de financement actuelles et potentielles, ainsi que les compétences en recherche qui peuvent être mobilisées, et éventuellement être développées.

Biologie du virus et pathogenèse du VHC La recherche fondamentale est la première étape du processus d'innovation. Elle exercera un impact plus important si elle est intégrée à une vaste gamme d'autres projets sur le VHC.

La mise au point de modèles *in vitro* (cellules) et *in vivo* (petits animaux) d'infection par le VHC est la clé du progrès vers l'obtention de meilleures stratégies de traitement et d'un vaccin. Il faut aussi répondre aux autres questions de la recherche fondamentale notamment :

- virologie et fondement immunologique de la persistance de l'infection;
- pathogenèse des lésions aiguës et chroniques des cellules du foie;
- facteurs responsables de l'évolution vers la cirrhose et le cancer;
- mode d'action des agents thérapeutiques actuels;
- mécanismes permettant au VHC de déjouer le système immunitaire;
- antigènes viraux et antigènes induits par le virus qui stimulent l'immunité protectrice.

Recherche clinique et traitement La recherche axée sur le patient doit dépasser le stade des essais cliniques de phase III. Il faut dès maintenant orienter la recherche clinique en fonction des objectifs suivants

- déterminer la cause des multiples manifestations cliniques, des manifestations extra-hépatiques et de la fatigue comme symptôme initial;
- préciser l'histoire naturelle de la maladie en fonction de l'âge, du sexe et du mode de transmission, ainsi que du génotype, de la diversité des quasi-espèces et de la charge virale;
- combler l'écart entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée par la participation aux études de phases I et II et par la poursuite des essais cliniques de phase III.

Épreuves de laboratoire Bon nombre de questions ne sont pas encore résolues au sujet de la commodité, de la rentabilité et de la fiabilité des méthodes actuelles. En outre, il faudrait étudier la possibilité de réaliser le dépistage sur du sang séché ou de la salive.

Des méthodes de dépistage fiables, eficaces et facilement accessibles demeurent essentielles à l'établissement d'un vaste réseau de recherche visant à réduire le fardeau du VHC. lexistence d'une grande variété de projets en recherche fondamentale, clinique, épidémiologique et évaluative repose sur la création d'une base de données nationale sur les patients qui soit intégrée et accessible, ainsi que d'une banque d'échantillons de sérum.

Dans ce contexte, il faudra tenir compte des questions d'éthique liées aux registres de patients et aux banques de sérum.

Épidémiologie. Le fardeau du VHC ne pourra être diminué que par l'implication de diverses disciplines. Les questions soulevées sont complexes et interreliées. Les centres et les équipes de recherche qui contribuent davantage seront ceux dans lesquels on trouvera un éventail complet de disciplines diverses.

Le Canada possède des atouts importants en épidémiologie, mais ne dispose pas de toutes les ressources humaines et physiques pour les exploiter au mieux. Il faut remédier à ces problèmes pour que les aspects épidémiologiques du VHC puissent suivre les progrès biomédicaux. Voici les problèmes immédiats dans ce domaine :

- Les études épidémiologiques réalisées à ce jour sont régionales et transversales; elles devraient être nationales et prospectives.
- Les études doivent cibler non seulement les populations à risque élevé, mais aussi les autres.
- Chez 10 à 40 % des personnes infectées, le mode de transmission de la maladie est impossible à déterminer ou inconnu.
- La prévalence associée aux comportements sexuels à risque, aux contacts familiaux, aux contacts sanguins sporadiques et à la transmission verticale est également inconnue.
- Tous les cas ne sont pas déclarés et la surveillance n'est pas adéquate.

Prévention primaire et secondaire Il nous faut des stratégies efficaces de prévention primaire visant à réduire le risque de contracter le VHC et de prévention secondaire pour réduire le risque d'atteintes hépatiques et de leurs complications chez les personnes infectées. L'obtention de nouvelles données cliniques et épidémiologiques est essentielle à l'élaboration de ces stratégies.

La recherche sur la prévention primaire s'intéresse entre autres à la découverte de nouveaux modes de transmission, à l'utilisation des drogues injectables et notamment aux facteurs qui y concourent ainsi qu'à l'efficacité des stratégies actuelles de prévention du VHC, l'accent étant mis sur les différences entre le VHC et le VIH.

Les activités de prévention secondaire exigent au préalable des données que seule la recherche préliminaire permet d'obtenir notamment : 1) la relation entre un facteur de risque et le fait de contracter le VHC; 2) la prévalence du VHC en présence d'un comportement à risque; 3) l'élaboration d'un programme efficace d'enquêtes sur les dons antérieurs, les produits sanguins transfusés et les organes transplantés avant 1992; 4) sur les personnes qui consomment ou ont consommé des drogues injectables ainsi que sur les personnes qui ont été exposées au VHC (pex. nouveau-nés de mères infectées, contacts familiaux, partenaires sexuels de personnes infectées, personnel de la santé).

Enfin, après avoir recueilli des données, il faudra élaborer des messages de prévention, d'éducation et d'information sur le VHC pour: 1) informer les personnes infectées par le VHC afin qu'elles ne soumettent pas leur foie à d'autres agents délétères comme l'alcool, l'hépatite A ou B, et que le risque de transmission du VHC soit réduit; et 2) préconiser l'importance de l'évaluation médicale et du traitement approprié.

Qualité de vie. Le VHC est devenu un enjeu important en santé publique. Malheureusement, l'élaboration et la mise en oeuvre des politiques ont largement reposé sur des modèles médico-scientifiques de la maladie qui ne tenaient pas compte adéquatement des questions d'ordre psychosocial et de qualité de vie.

Il existe donc un besoin urgent d'études sur la qualité de vie, en particulier sur les sujets suivants

- Techniques d'évaluation de la qualité de vie mieux adaptées aux personnes infectées par le VHC.
- Effet du mode de transmission sur la qualité de vie.
- Prévalence et conséquences des complications comme l'anxiété et la dépression.
- Lien entre la fatigue et la dépression, l'anxiété et la maladie elle-même.
- Répercussions de la maladie sur l'éducation, l'emploi, l'assurabilité, les relations personnelles et la procréation.

- Coûts directs et indirects de la maladie (p.ex. médicaments, absentéisme, invalidité).
- Rendement des programmes d'éducation dynamiques à l'intention des personnes infectées par le VHC sur leur qualité de vie à long terme.
- *Résultats des programmes d'éducation sur la perception du public à l'égard de la* maladie.
- Conséquences iatrogènes du dépistage et conséquences pour le patient d'un diagnostic d'infection par le VHC.

Il faut continuer d'évaluer les besoins des groupes concernés. Il faut redoubler d'efforts pour obtenir cette information, qui servira à l'élaboration de politiques et à l'affectation des ressources. La qualité de vie et les enjeux socio-économiques devraient faire partie de toute recherche, qu'elle soit axée sur le patient ou sur la population. Sinon, les programmes risquent d'être trop restreints et mal adaptés aux personnes qui en ont besoin.

LA RECHERCHE SUR LE VHC AU CANADA : INVENTAIRE DES TRAVAUX ET SOURCES DE FINANCEMENT

Selon une analyse bibliométrique de la contribution du Canada à la littérature mondiale en sciences de la santé et en sciences biomédicales, le Canada vient en tête de plusieurs pays industrialisés, avec la publication de 4,9% des articles parus dans le monde en 1997. En ce qui concerne la recherche sur le VHC, la productivité canadienne est toutefois décevante, le pays ayant contribué moins de 0,6% des publications au cours des dernières années.

Il y a des lacunes importantes non seulement dans le nombre d'études, mais aussi dans les thèmes abordés. Vu l'ampleur de la pandémie, le nombre croissant de complications graves, le problème de plus en plus aigu en santé publique et le fardeau énorme que représente le VHC, il faut rapidement intensifier les efforts et accroître la capacité de recherche.

À l'heure actuelle, le financement de la recherche sur le VHC par le secteur public est très modeste. Le CRM ne subventionne actuellement que trois chercheurs pour des travaux portant sur le VHC. Depuis 1996, aucun projet de recherche sur le VHC n'a été subventionné par le PNRDS et la Fondation canadienne des maladies du foie.

De toute évidence, un accroissement important du nombre de travaux de recherche financés par des fonds publics s'impose. Les progrès accomplis en matière d'éducation, de soutien aux patients et de programmes de soins reposent sur l'acquisition de nouvelles connaissances et de leur application. Deux nouvelles sources de financement existeront bientôt:

1) **Le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C de Santé Canada.** En septembre 1998, le ministre a prévu 10M$ par année pour ce programme : une bonne proportion de cette somme pourrait être affectée à l'ensemble de la recherche sur le VHC. Les résultats spectaculaires obtenus dans la lutte contre l'épidémie de sida doivent beaucoup à la croissance et au caractère international de la recherche sur le VIH/sida effectuée au Canada. Notons que 30% du budget annuel des programmes fédéraux sur le VIH/sida (42,2M$) sont destinés à la recherche.

2) **Les Instituts canadiens de recherche en santé (ICRS)** La création des ICRS en février 1999 représente un jalon important dans l'évolution de la recherche biomédicale et de la recherche en santé au Canada. Cette initiative permettra d'offrir davantage de fonds

publics pour la recherche, de regrouper diverses sources de financement, de coordonner les efforts de recherche auparavant isolés et de les relier plus étroitement aux soins de santé et au système de santé. Comme le CRM, qui sera bientôt intégré aux ICRS, a renouvelé son engagement à développer des partenariats, il faudrait entreprendre des négociations pour en créer un entre le Programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire sur l'hépatite C de Santé Canada et le CRM/ICRS. Les autres organismes gouvernementaux, les fondations sans but lucratif et le secteur privé pourraient également être mis à contribution.

ASPECTS STRUCTURELS D'UN RÉSEAU COORDONNÉ ET INTÉGRÉ POUR LA RECHERCHE ET LES SOINS

Nouveau paradigme de recherche Pour améliorer la situation des 240000 Canadiens et Canadiennes infectés et pour réduire la probabilité de transmission de l'infection, l'argent et l'augmentation de la capacité de recherche ne suffisent pas. Il faut aussi mettre l'accent sur les connaissances en élaborant une stratégie à trois volets :

- obtention de données pour élargir la base de connaissances pertinentes;
- transfert de connaissances pour regrouper présenter et transmettre les données nécessaires aux personnes appropriées; et
- application des connaissances pour adapter les pratiques établies.

L'intégration est la clé du succès de cette démarche. Elle dépend essentiellement d'une transformation profonde de la conjoncture actuelle de la recherche:

- regrouper les efforts isolés déployés aux quatre coins du pays;
- établir des liens entre les disciplines, les établissements et les secteurs, au lieu de les cloisonner;
- combler autant que possible l'écart entre les connaissances et leurs applications;
- coordonner, par l'entremise des ICRS, le financement qui provient de multiples sources.

Plan stratégique Il faut tenir compte du temps et des ressources, car il y a des limites au financement de la recherche, de la prévention et du soutien communautaire par le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C. Les étapes suivantes sont donc critiques :

1) définir la priorité de certains thèmes de recherche et miser sur les forces vives;
2) accroître la capacité de recherche et de soins au Canada;
3) accorder une attention soutenue à la création de centres nationaux d'excellence pour l'éducation, la prévention, les soins et la recherche;
4) regrouper les diverses sources de financement au sein des ICRS pour lutter contre le VHC sur plusieurs fronts.

La démarche par programmes doit encourager les projets entrepris par le chercheur à condition que les thèmes soit bien définis et qu'ils se situent dans le cadre de programmes pluridisciplinaires qui favorisent la collaboration interdisciplinaire et intersectorielle (milieu académique, santé publique et secteur privé). Nous avons vu que, du point de vue quantitatif, la recherche effectuée au Canada sur le VHC n'offre pas un rendement suffisant. Elle doit attirer des chercheurs productifs provenant de domaines connexes et doit aussi permettre de faire éclore de nouveaux talents. Pour accroître la capacité de recherche sur l'hépatite C, il faut améliorer les programmes de formation et d'aide salariale.

Vu le besoin urgent d'un efort bien orchestré visant à accroître la sensibilisation à la maladie, l'éducation du public, la formation des professionnels en santé, le soutien aux patients, la qualité des soins et la prévention, la création d'un réseau national de centres d'excellence fait l'unanimitéAu sein des centres universitaires des sciences de la santé, ces centres d'excellence seraient les pivots de centres satellites plus petits. L'accréditation de ces centres de traitement et d'éducation des personnes infectées par le VHC et l'accessibilité à des subventions incitatives pour les cliniques seraient un gage de qualité des programmes et faciliteraient une surveillance étroite de la situation et l'accès à de nouvelles approches thérapeutiques.

L'expansion de la capacité de recherche au Canada pour englober les multiples facettes de la recherche sur le VHC et l'établissement de liens productifs entre les disciplines et les secteurs devraient s'accompagner d'une demande auprès du RCE en vue de la création d'un centre national d'excellence consacré à la recherche sur le VHC.

DÉFINITION D'UN PROGRAMME DE RECHERCHE SUR LE DIAGNOSTIC, LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE L'HÉPATITE C AU CANADA

RAPPORT PRÉSENTÉ AU MINISTRE DE LA SANTÉ

INTRODUCTION

Un atelier sur l'hépatite C (VHC) a eu lieu à Ottawa, les 15 et 16 janvier 1999. Les participants avaient pour objectif d'élaborer un programme de recherche pour le Canada. Cette initiative du Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) était également parrainée par Santé Canada et la Société canadienne du sang.

L'atelier était présidé par le Dr Morris Sherman. Ce dernier, avec l'aide d'un comité directeur composé de membres de diverses disciplines qui s'étaient réunis le 4 octobre 1998 à Montréal, a défini pour l'atelier les objectifs suivants :

1) revoir d'un oeil critique l'ensemble des projets de recherche effectués au Canada sur le VHC, depuis les travaux de recherche fondamentale jusqu'à ceux qui touchent aux aspects psychosociaux et à la santé publique;

2) cerner les lacunes dans les connaissances sur la pathogenèse, l'épidémiologie, la transmission, les aspects cliniques et psychosociaux, les complications, la prévention et la prise en charge de l'hépatite C;

3) définir un programme de recherche pour le Canada qui tient compte du fardeau de la maladie, de la capacité de recherche du milieu scientifique et des ressources financières;

4) proposer des programmes de soutien, de recherche, de formation et d'aide salariale qui auront une incidence maximale sur l'acquisition de nouvelles connaissances et sur la prise en charge ainsi que la prévention de la maladie.

Cette réunion privée regroupait des représentants de la Société canadienne de l'hépatite C, de la Société canadienne de l'hémophilie, de la Fondation de la thalassémie, de la Société canadienne du sang, d'Héma-Québec, de la Fondation canadienne des maladies du foie et de l'Association canadienne de l'étude du foie, des directeurs de laboratoire et d'épidémiologistes des provinces, des représentants du Laboratoire de lutte contre la maladie, du Programme national de recherche et de développement en matière de santé (PNRDS) de la Direction générale de l'information, de l'analyse et de la connectivité, du CRM, de la Division de l'hépatite C de la Direction générale de la promotion et des programmes de santé, des Services correctionnels du Canada, de la Division des politiques en matière de santé de la Direction générale de la politique et de la consultation de Santé Canada, des représentants du milieu de la recherche sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des industries biotechnologiques et pharmaceutiques engagées dans la recherche sur le VHC, ainsi que plusieurs chercheurs cliniques et scientifiques du milieu universitaire qui travaillent sur l'hépatite C ou qui dispensent des soins aux

personnes atteintes. L'atelier comportait des séances plénières, des délibérations en groupes, ainsi que des sessions de synthèse, afin de favoriser la discussion et l'élaboration de recommandations. L'annexe présente le programme détaillé de l'atelier et la liste des membres du comité directeur et des participants.

Le présent rapport, qui repose dans une grande mesure sur les délibérations tenues pendant l'atelier est également le fruit des discussions avec les intervenants et de la lecture des publications pertinentes. Il a été rédigé par un comité éditorial composé de:

Claude Roy (auteur principal)

Jeremy Beaty

Jenny Heathcote

Mel Krajden

Morris Sherman

Mark Swain

Martin Tepper

Lorne Tyrell

Mark Wheeler

LE FARDEAU DU VHC

FARDEAU DE L'INFECTION

Le virus de l'hépatiteC (VHC) est un problème de santé planétaire, car on estime à 170millions (3,1 %) le nombre de personnes qui en sont infectées de par le monde. Du point de vue quantitatif, il s'agit de la principale pandémie virale touchant les pays industrialisés. On ne dispose d'aucune mesure directe et représentative de la prévalence de cette infection au Canada, mais on estime qu'en 1998, il y avait 240 000 personnes infectées (0,8 %). Par ailleurs, aux États-Unis, la prévalence directe est de 3,9 millions de personnes (1,8 %). Bien que la prudence s'impose dans l'interprétation des résultats, la prévalence estimée de l'infection par le VHC au Canada varie selon les provinces, la plus élevée étant en Colombie-Britannique (1,4 %) et la plus faible, à Terre-Neuve (0,1 %). Près des deux tiers des Canadiens infectés sont âgés de 20 à 39 ans. Chez l'homme, la prévalence est près de deux fois plus élevée que chez la femme. On estime que seulement 30% des Canadiens infectés connaissent leur état à l'égard du VHC.

FARDEAU DE L'HÉPATITE C

Le fardeau de l'hépatiteC est considérable car, dans la plupart des cas, c'est une maladie chronique qui peut entraîner des complications graves. La plupart (de 60% à 80 %) des personnes infectées sont asymptomatiques après la primo-infection. Quatre-vingt-cinq pour cent des personnes demeurent infectées toute leur vie.Après une longue période de latence pouvant varier d'une dizaine à une trentaine d'années, la cirrhose, qui dégénère en atteinte hépatique terminale se déclare chez le tiers de ces personnes, et un carcinome hépatocellulaire se manifeste chez 1 à 5% d'entre elles. Toutefois, comme l'infection par le VHC reste souvent asymptomatique pendant l'évolution de la maladie, bon nombre de personnes infectées ne sont pas conscientes de leur état. Nous nous attendons à ce que le fardeau de l'hépatite C augmente considérablement d'ici 2008(voir le tableau ci-dessous).

PRÉVISION DU FARDEAU DU VHCAU CANADA(1999-2008)

		1999	2003	2008
HÉPATITE CHRONIQUE LÉGÈRE	P*	164 279	135 926	106 556
	I **	—	—	—
CIRRHOSE	P	20 223	29 130	39 312
	I	2 974	3 771	4 120
ATTEINTE HÉPATIQUE TERMINALE	P	2 366	3 575	5 555
	I	—	—	—
CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE	P	—	—	—
	I	313	393	534
TRANSPLANTATIONS DU FOIE	P	—	—	—
	I	217	316	610
DÉCÈS DES SUITES D'ATTEINTE HÉPATIQUE	P	—	—	—
	I	629	904	1 522

*Prévalence annuelle **Incidence annuelle

(D'après des travaux non publiés, en cours à la Division des pathogènes à diffusion hématogène, LLCM, avec l'assistance de Robert Remis)

D'ici 2008, le nombre de personnes infectées par le VHC atteintes de cirrhose et de maladie hépatique en phase terminale aura doublé, tandis que le nombre de décès dus à une atteinte hépatique et au carcinome hépatocellulaire devrait augmenter de 140% et de 70 % respectivement. Aux États-Unis, une vaste étude épidémiologique a déjà permis d'observer une hausse de 70% du nombre de cas de carcinome hépatocellulaire depuis une vingtaine d'années. Au Canada, le nombre de transplantations de foie devrait pratiquement tripler d'ici la fin de la décennie. Alors que le nombre de décès dus à l'infection par le VIH a considérablement baissé, passant de 1406, en 1994, à 288, en 1997, on prévoit que le nombre de décès par suite d'une atteinte hépatique devrait se chiffer à 629, en 1999, pour atteindre 904, en 2003.

PRESSION DU VHC SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ

Bien que le modèle du LLCM ait ses limites, il livre néanmoins un message clair: le VHC constitue déjà une importante cause d'invalidité, de dysfonctionnement et de morbidité, ainsi que de mortalité. Le fardeau du VHC sur le système de santé, déjà considérable, augmentera substantiellement d'ici dix ans. Alors qu'aux États-Unis, l'incidence de l'hépatite C aiguë a commencé à décroître dans les années 1990, rien de tel ne se dessine encore au Canada. Même si le modèle prévoit une réduction de 35% d'ici 2008, on ne s'attend pas à ce que les complications de l'infection par le VHC s'atténuent avant 2018.

SOLUTIONS POUR ALLÉGER LE FARDEAU DU VHC

Les conséquences directes de l'hépatite C sur le système de santé sont considérables et des mesures doivent être prises immédiatement pour remédier à cette situation inquiétante. Il faut estimer les ressources qui seront nécessaires pour répondre aux besoins des personnes atteintes de l'infection par le VHC et de notre système de santé. Sans tarder, le Canada doit élaborer des études, établir des politiques et engager les ressources nécessaires pour faire face à ce défi croissant en santé publique. Ce faisant, il est impératif que les personnes infectées par le VHC restent à l'avant scène et soient habilitées et autorisées à prendre des décisions éclairées sur des questions ayant trait à la sensibilisation du public, au dépistage, au diagnostic, aux options thérapeutiques, à l'accès aux soins, aux programmes de prévention et aux stratégies de recherche en vue d'alléger le fardeau du VHC.

SENSIBILISATION AU VHC. Malgré sa prévalence notablement plus élevée, l'hépatite C a longtemps été occultée par l'infection au VIH. Certes, les médias ont fait grand état du VHC (surtout sur la question des indemnités liées au sang contaminé), mais il faut lancer une très vaste campagne d'éducation publique pour décrire à la population les risques liés au VHC, les moyens de les éviter ou de les maintenir au minimum, les symptômes, les complications et le fardeau. De plus, l'information devrait cibler les populations présentant un risque particulier p. ex. les personnes qui ont reçu des produits sanguins avant 1992, les utilisateurs de drogues injectables, les immigrants provenant de régions à forte prévalence et les personnes ayant des comportements sexuels à risque élevé. Les programmes scolaires pourraient être conçus de manière à ce que les jeunes acquièrent des connaissances à jour

Il faut que les programmes d'éducation destinés au personnel soignant soient conçus pour favoriser une reconnaissance rapide de l'infection par le VHC et une prise en charge fondée sur les méthodes et les connaissances les plus récentes, et que les programmes de formation soient axés sur le recrutement et la formation de gastro-entérologues et d'hépatologues ayant un intérêt particulier pour le VHC.

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC. Il faut disposer de techniques de pointe pour effectuer un dépistage auprès de tous les Canadiens vulnérables et de ceux qui pensent être infectés par le VHC. Toutes ces personnes doivent pouvoir consulter rapidement une équipe médicale spécialisée dans le domaine du VHC pour obtenir confirmation du diagnostic, être informées et recevoir le soutien nécessaire, dans un contexte où les décisions sont prises en commun.

TRAITEMENT. Tous les patients doivent avoir accès à un traitement efficace, dans un cadre où les avantages et les risques des différentes options sont présentés aux patients. Il faut déployer les efforts nécessaires pour offrir les soins optimaux partout au pays.

PRÉVENTION. Il reste encore beaucoup à apprendre sur la prévention primaire et secondaire. Il faut ici aussi déployer des efforts considérables pour mettre au point des stratégies innovatrices en collaboration avec les milieux oeuvrant dans le domaine du VIH, non seulement pour les risques évidents, mais aussi pour les questions de transmission sexuelle, périnatale ou familiale, dont l'importance n'est pas encore bien établie.

Les organismes communautaires sont souvent les intervenants de première ligne quant à l'identification des nouveaux problèmes. De plus, comme ils sont en contact direct avec les populations vulnérables, ils constituent des partenaires clés et leur travail contribue à améliorer la santé communautaire. L'application de toutes les connaissances scientifiques, technologiques et médicales au problème du VHC ne donnera de résultats probants que lorsqu'il sera reconnu que l'aspect scientifique doit faire partie intégrante des services de santé. De plus, la solution au problème du VHC sera le résultat du travail de plusieurs disciplines. Voilà pourquoi, outre les déterminants, les facteurs sociaux, économiques et environnementaux devront être étudiés.

DÉFINITION D'UN PROGRAMME DE RECHERCHE

Il est clair que le fardeau sans cesse croissant de l'hépatiteC sur les personnes infectées et sur notre système de santé nous oblige à mieux connaître cette infection. Nous devons porter notre attention sur la biologie du virus et sur la pathogenèse de l'hépatiteC, combler l'écart entre la théorie et la pratique par la recherche orientée vers le patient et la population, et consacrer des efforts à la recherche évaluative. Ainsi, nous pourrons mettre en place des politiques et des structures grâce auxquelles les soins seront rentables et de haute qualité, et les résultats seront meilleurs pour les patients.

Le programme de recherche et la démarche stratégique ont été établis à la lumière des lacunes actuelles dans les connaissances, de l'inventaire des travaux de recherche sur l'hépatite qui sont terminés ou en cours au Canada, des sources de financement actuelles et potentielles et de la capacité de recherche (ressources humaines) à notre disposition. Il faut également définir des thèmes de recherche en précisant quelles en seraient les répercussions sur le diagnostic, le traitement et la prévention du VHC au pays.

BIOLOGIE DU VIRUS ET PATHOGENÈSE DE L'HÉPATITE C

Les connaissances sur la biologie du virus et la compréhension de la pathogenèse de l'hépatiteC sont essentielles à l'allégement du fardeau de la maladie. La recherche fondamentale est la première étape du processus d'innovation. Elle peut exercer l'impact escompté si elle s'intègre dans le cadre plus vaste de tous les autres aspects du VHC.

MODÈLES. L'identification du VHC a été un triomphe de la biologie moléculaire moderne. Il est clair que l'utilisation combinée de la technique RT-PCR et de l'amplification de l'ADN complémentaire (ADNc) viral a joué un rôle de premier plan dans l'identification du virus responsable de la plupart des cas d'hépatite non A, non B. Grâce à cette technique très sensible, il est possible de détecter de très faibles titres de virus reflétant un faible taux de réplication dans les hépatocytes et dans une variété d'autres tissus. Il n'a toutefois pas été facile de prouver, hors de tout doute, que le virus pouvait se répliquer dans tous les systèmes de culture. Pour l'étude des mécanismes d'infection cellulaire, il faut mettre au point des systèmes de propagation virale *in vitro*. Cette réalisation facilitera l'étude des mécanismes de l'immunité cellulaire, de la neutralisation des anticorps et des épitopes. C'est un prérequis pour la découverte de nouveaux agents antiviraux.

À l'heure actuelle, le seul modèle animal disponible est le primate non humain. Il faut mettre au point des modèles d'infection aiguë et chronique faisant appel à de petits animaux pour la caractérisation du cycle réplicatif du virus, de la réponse immunitaire de l'hôte, des mécanismes de guérison et de persistance, ainsi que des lésions hépatiques.

FONDEMENTS VIROLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES DE L'INFECTION PERSISTANTE. Le nombre élevé de cas d'infection persistante semble être lié à la diversité génétique du virus et à la réponse de l'hôte.

À l'instar des autres virus à ARN, l'hétérogénéité marquée du génome du VHC est le résultat de mutations qui surviennent pendant la réplication virale. Dans un hôte, le VHC présente une population de séquences hétérogènes étroitement apparentées (quasi-espèces) résultant de l'apparition rapide de mutations. Au moment où la réponse immunitaire humorale est élaborée, une nouvelle génération de mutants a déjà fait son apparition, et ceux-ci ne sont pas reconnus par les anticorps en place.

Il faut élucider les fondements virologiques et immunologiques de la «guérison» de l'infection par le VHC, d'une part, et de sa persistance, d'autre part. Il faut aussi cerner les facteurs indépendants de la charge virale et du cycle du VHC qui expliquent les divers degrés de gravité des atteintes hépatiques.

LÉSIONS HÉPATOCELLULAIRES. La pathogenèse de l'infection par le VHC, aiguë ou chronique, est encore mal comprise. L'élaboration de meilleures stratégies thérapeutiques exige la compréhension de ces mécanismes.

Dans la phase aiguë de la maladie, une importante prolifération de lymphocytes T CD4+ et une forte libération de cytokines ont été montrées chez les chimpanzés qui sont parvenus à éliminer le virus. Chez les humains atteints d'une hépatopathie bénigne due au VHC, il a été montré que la réponse des cellules CD4+ est associée à l'élimination de l'infection virale. Le rôle de Th1 et de Th2 et de leurs récepteurs cellulaires n'est pas encore défini. L'ampleur de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ spécifiques du VHC mérite également qu'on s'y attarde, car elle semble contribuer à la réplication virale et à l'activité de la maladie, ainsi qu'à la réponse au traitement par l'interféron. On ne sait toutefois pas si elle permet d'entrevoir le succès de la thérapie d'association interféron-ribavirine.

Le mécanisme par lequel le VHC endommage les cellules hépatiques est en grande partie inconnu. Il y a peu de données à l'appui de lésions cytopathiques directes Toutefois, les observations histologiques donnent à penser qu'il y a apoptose et que les voies immuno-cytotoxiques (p.ex. ayant comme médiateur les lymphocytes T) de l'apoptose sont activées chez l'hôte. De plus, on a récemment montré que les protéines virales du VHC modulent l'apoptose. Les mécanismes qui mènent à la formation d'agrégats lymphoïdes et à la stéatose ne sont pas encore élucidés. Les lésions épithéliales observées dans les petits canaux biliaires sont particulièrement intrigantes. Comme le VHC n'est pas détecté dans les cellules des canaux biliaires, il pourrait s'agir de lésions d'origine immunologique. Il n'en demeure pas moins que la caractérisation de la réponse des cellules hépatiques de l'hôte ne saurait survenir avant que l'on n'obtienne des systèmes de cultures de cellules hépatiques procurant d'excellents rendements de propagation virale.

FIBROGENÈSE. Les cliniciens demeurent perplexes devant le fait que, chez 30% des patients atteints d'une infection chronique par le VHC, on n'observe jamais de fibrose conduisant à la nécrose en pont et à la cirrhose.

Il faut donc étudier les mécanismes de la fibrogenèse induite par le VHC. La mise au point de modèles faisant appel à des petits animaux serait très utile pour la caractérisation non seulement de l'effet du VHC

sur le dépôt du tissu conjonctif hépatique et sur la fibrose hépatique, mais aussi de l'effet de l'alcool. Notons que dans certains pays une proportion élevée des personnes atteintes de cirrhose alcoolique (15% à 50%) présentent une infection chronique par le VHC. L'alcool sensibiliserait-il les hépatocytes aux effets délétères des médiateurs de l'inflammation (p.ex. cytokines, oxydants, fer)? Un aperçu de l'effet du VHC sur les cellules étoilées (cellules de Ito) nous permettrait de comprendre quels sont les médiateurs qui stimulent la fibrogenèse responsable des atteintes hépatiques au stade terminal. Il faut découvrir des marqueurs indirects de la fibrose hépatique pour éviter le recours répété aux biopsies pour suivre l'évolution de la maladie.

CARCINOGÉNÈSE. Le carcinome hépatocellulaire est une complication grave du VHC, d'autant plus que les épreuves permettant d'en faire le diagnostic précoce ne sont pas adéquates. La mise au point de tests sanguins plus sensibles et plus spécifiques ou de techniques d'imagerie serait bienvenue. Élucider les mécanismes menant à l'apparition du carcinome hépatocellulaire exigera des travaux de recherche fondamentale. Ce carcinome est-il la conséquence d'une réaction inflammatoire chronique accompagnée de fibrose étendue ou est-il lié à des facteurs génétiques de l'hôte, de l'espèce, du sous-type ou des quasi-espèces du VHC?

TRAITEMENT. Depuis un an, la thérapie d'association a permis des progrès importants. On a ainsi obtenu une réponse environ deux fois plus marquée qu'avec la monothérapie intermittente par l'interféron à courte durée d'action. Même chez les patients présentant le génotype plus résistant, la réponse se situe entre 25 % et 29 %. Malgré ces résultats encourageants, la recherche appliquée s'impose pour la découverte et la mise au point de nouvelles options thérapeutiques reposant sur le cycle de réplication du virus, la structure des protéines et la réponse de l'hôte. Le mode d'action des thérapies existantes et de l'effet synergique de la thérapie d'association doit faire l'objet de recherches approfondies. Le savoir-faire canadien sur la cristallographie des protéines et la biologie moléculaire et cellulaire des protéases pourrait mener à la découverte ou à la synthèse de nouvelles molécules thérapeutiques.

Avant de passer à de nouvelles stratégies d'intervention, nous devons être en mesure de mieux prévoir les réponses et de définir l'élimination virale par opposition à la répression, ce qui exige des efforts de recherche fondamentale, combinée à des projets orientés vers le patient et la population.

MISE AU POINT D'UN VACCIN. Le but ultime de la recherche sur le VHC est la mise au point d'un vaccin. Cet objectif ne saurait être atteint sans l'accès à des systèmes de culture de tissus permissifs, à des modèles animaux fiables, à l'isolation des antigènes viraux et des antigènes induits par le virus qui déclenchent l'immunité protectrice, à une meilleure compréhension des déterminants moléculaires de l'immunité cellulaire et humorale à l'égard du VHC, aux connaissances sur la variation antigénique relative aux quasi-espèces et à l'information sur les mécanismes utilisés par le VHC pour éluder les défenses immunitaires de l'hôte.

RECHERCHE CLINIQUE ET TRAITEMENT

MANIFESTATIONS CLINIQUES. Il faut expliquer les différences entre les manifestations cliniques (p. ex. hépatite aiguë silencieuse, hépatite cholestatique, hépatite active chronique avec anticorps anti-LKM, hépatite consécutive à une greffe du foie). Il faut également étudier à fond la cause de la fatigue associée à l'infection par le VHC.

Pour nous aider à comprendre l'immunopathologie du virus et de la réponse de l'hôte, il faut connaître la cause des manifestations auto-immunes extra-hépatiques, dont la cryoglobulinémie, le lymphome, la glomérulonéphrite proliférative avec anticorps anti-LKM et la maladie de Sjögren.

HISTOIRE NATURELLE. L'histoire naturelle de la maladie n'est pas encore bien connue. La morbidité à long terme (> 20 ans) et la mortalité associées à l'infection chronique par le VHC n'ont pas encore été entièrement déterminées. L'atteinte hépatique initiale est plus étendue chez les transfusés. L'infection post-transfusionnelle pourrait expliquer l'incidence plus élevée de cas évoluant vers la maladie terminale et le cancer. La charge virale, le génotype et la diversité des quasi-espèces doivent être pris en compte dans toutes les études portant sur les issues de l'infection chronique par le VHC. Des études de suivi sur une longue période s'imposent pour nous aider à découvrir s'il y a d'autres facteurs en cause et à comprendre pourquoi l'infection a tendance à moins progresser chez les plus jeunes que chez les personnes plus âgées, et surtout chez l'homme.

Outre le mode de transmission, l'âge et le sexe, il faut étudier les facteurs environnementaux autres que l'alcool, comme le tabagisme, la nutrition, la situation géographique, les médicaments et les co-infections virales. Les enfants méritent une attention particulière, car certaines observations font état d'une évolution rapide de la fibrose en l'absence d'autres facteurs (comme l'alcool ou les drogues). Des recherches plus poussées s'imposent également sur la progression de la maladie chez les patients ayant des troubles hématologiques qui ont reçu, ou qui reçoivent encore, du sang et des produits sanguins. Il devient clair que le pré-requis des études sur l'histoire naturelle de la maladie et la détermination des facteurs influant sur le pronostic est la création d'un réseau pancanadien de bases de données et de banques de sérum.

TRAITEMENT. Alors que des progrès notables sont accomplis dans le traitement de l'infection par le VHC, il nous est difficile d'accepter que l'accès aux soins soit limité. Qui plus est, comme il n'y a pas suffisamment d'experts en la matière chez les médecins et les autres professionnels de la santé, il est évident qu'une proportion importante de Canadiens infectés par le VHC n'obtiennent pas des soins optimaux. Pour que soit assuré l'accès à des soins de haute qualité, de pointe et susceptibles de faire éclore de nouvelles stratégies thérapeutiques, il faut établir un solide réseau entre les centres spécialisés au pays.

Ce réseau devrait être au coeur des centres d'enseignement des sciences de la santé afin de pouvoir bénéficier des nouvelles connaissances et de leurs applications résultant des travaux d'équipes pluridisciplinaires et interdisciplinaires.

Les centres de traitement des maladies liées au VHC devraient faire partie d'un réseau d'essais cliniques responsable de la réalisation d'études prospectives sur les nouveaux traitements. Il faudrait effectuer des essais cliniques auprès d'enfants infectés par le VHC, d'adultes infectés par le VHC dont l'activité ALT est normale, de la population autochtone, des cas de rechutes et des personnes infectées par le VHC suite à une greffe. Les greffés présentent un cas très particulier: une virémie élevée associée à des lésions hépatocellulaires profondes qui semblent avoir été provoquées directement par le virus. C'est dans ce contexte que de nouveaux antiviraux puissants doivent être mis à l'essai. Les chercheurs cliniciens, en étroite collaboration avec le secteur privé, devraient participer à la réalisation des études de phases I et II, et à la conception des essais cliniques de phase III. Compte tenu du fardeau imposant que représente la progression de l'infection par le VHC, il faudrait envisager la réalisation d'études accélérées, comme pour le VIH/sida.

ÉPREUVES DE LABORATOIRE

PROBLÈMES ACTUELS

Il existe une variété d'épreuves diagnostiques pour le dépistage de l'infection par le VHC. La détection de l'anticorps contre le virus s'efectue par la méthode immuno-enzymatique (EIA) faisant appel aux antigènes de la nucléocapside ou de gènes non structurels du VHC, ainsi que par la méthode RIBA, qui fait appel aux mêmes antigènes du VHC que la méthode EIA, mais par immunobuvardage.

De plus, il existe maintenant plusieurs méthodes faisant appel à l'amplification par la polymérase (RT-PCR) de l'ARN du VHC, qui permettent de détecter l'ARN du virus directement dans le sérum. Les biopsies hépatiques permettent d'évaluer la gravité de la maladie en vue du traitement. Il n'y a toutefois aucun test de détection des antigènes du VHC dans le foie.

Au sujet de ces tests, bon nombre de questions demeurent sans réponse:

EIA : Les EIA de deuxième et de troisième générations offrent une sensibilité élevée (95% à 99 %) et une valeur de prévision positive dans les populations où la prévalence est élevée, comme les personnes atteintes d'hépatite symptomatique (>95 %). Par contre, dans les populations où la prévalence de l'infection par le VHC est faible (<5 %), la spécificité de la méthode n'est pas suffisante et il faut souvent recourir à d'autres tests.Tous les échantillons ayant donné un résultat positif à la méthode EIAdoivent être confirmés soit par une reprise du test EIAau moyen d'une trousse provenant d'un autre fabricant ou par immunobuvardage et/ou par PCR. Il a été montré que lorsque l'analyse est faite en double au moyen de deux différentes trousses EIA, le test complémentaire par immunobuvardage devient superflu dans environ 85% des cas.

RIBA : La reprise de l'analyse des échantillons positifs par EIApermet de mettre en évidence la présence d'un anticorps particulier. Il faut toutefois savoir que, dans les premiers stades de la séroconversion chez les patients immunodéprimés et chez ceux dont l'infection clinique est en voie de résolution, il est possible d'obtenir des résultats indéterminés ou négatifs par EIA ou par immunobuvardage.

RT-PCR : De 85 à 95 % des personnes dont les résultats au test EIAou à l'immunobuvardage sont positifs présentent une virémie, mais il est impossible de distinguer, par la réactivité immunologique, si l'infection est active ou non. Par conséquent, il est clair qu'il faut recourir aux tests faisant appel à l'acide nucléique pour déterminer avec exactitude si la personne présente une infection active ou non.

En outre, la méthode RT-PCR est la seule façon de détecter le VHC peu après l'exposition, soit de une à trois semaines, ainsi que chez les personnes immunodéprimées; la fiabilité de la méthode varie selon le délai écoulé entre l'exposition et le prélèvement de l'échantillon, et l'importance du déficit immunitaire (dans l'ensemble, les résultats seraient négatifs dans moins de 2 % des cas). La détermination du nombre de copies d'ARN du VHC dans le sérum sert à démontrer la capacité de réplication du VHC (environ 10^0 à 10^{13} virions par jour chez les personnes infectées) pour prévoir le traitement et évaluer la réponse au traitement antiviral. Les trousses RT-PCR actuellement sur le marché (AMPLICOR) ont un seuil de détection de 100 copies/ml.

Les essais quantitatifs sont environ 5 à 10 fois moins sensibles et ne sont pas normalisés. Autrement dit, les résultats quantitatifs pour un même échantillon peuvent différer d'un facteur de 10 ou plus selon qu'ils ont été obtenus par une trousse ou une autre (AMPLICOR par rapport à bDNA de Chiron). Pour réduire au minimum les faux négatifs et les résultats inexacts, le sérum doit être séparé des éléments figurés le plus rapidement possible après le prélèvement. Une fois séparé, le sérum est stable à 4 °C pendant au moins 4 jours et peut être congelé. La stabilité n'est pas affectée, même si le sérum subit 8 cycles de gel-dégel. Les méthodes PCR maison ont la réputation d'être peu reproductibles. Qu'ils utilisent des méthodes maison ou des trousses commerciales, les laboratoires doivent exercer un contrôle de la qualité rigoureux et avoir un système d'assurance de la qualité bien établi.

GÉNOTYPES: On compte au moins six génotypes et plus de 90 sous-types du VHC. Malheureusement, le génotype1, qui prédomine, est relativement plus résistant à l'interféron que les génotypes 2 et 3. Dans une certaine mesure, les schémas thérapeutiques peuvent être définis en fonction du génotype.

QUASI-ESPÈCES: L'identification des quasi-espèces demeure un outil de recherche. Son utilité devrait se concrétiser, vu que l'échec du traitement par l'interféron a été associé non seulement à une charge virale élevée, mais aussi à la grande diversité des quasi-espèces.

DÉMARCHE INTÉGRÉE

Cette démarche exige la collecte et le suivi des données portant sur les problèmes cliniques, les services, les interventions et les efets indésirables, ainsi que la définition et l'évaluation des critères appropriés. Ces données doivent être analysées pour l'évaluation de l'impact des interventions. Les infrastructures des soins de santé doivent comporter des mécanismes permettant d'adapter la pratique pour optimiser les soins aux personnes et aux populations. À la base, il faut un réseau intégré sur l'hépatite, qui évalue le résultat des interventions et qui utilise les algorithmes les plus appropriés pour le dépistage, le diagnostic, le pronostic et la surveillance des infections à VHC, et qui détermine quelles populations bénéficieraient le plus de mesures supplémentaires de prévention et/ou de traitement.Tout cela exige une infrastructure nationale dotée de très solides composantes de technologie de l'information qui faciliteront la collecte de données provenant de multiples sources et leur transformation en information utile pour la mise à jour des politiques et des lignes directrices cliniques et de santé publique.

En ce qui concerne les épreuves de laboratoire, il faut réaliser des études ciblées en vue d'améliorer la commodité, la rentabilité et l'exactitude des méthodes actuelles. Voici quelques exemples d'aspect à étudier: le recours à des échantillons de sang séché ou de salive, l'optimisation du dépistage dans les populations vulnérables, y compris les femmes enceintes, sans oublier les questions d'ordre éthique associées aux registres de patients et aux banques de sérum.

L'accès à des épreuves de laboratoire fiables et efficaces est l'assise du vaste réseau de recherche qui nous permettra de réduire le fardeau du VHC.Toute la gamme des projets, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, clinique, épidémiologique ou évaluative, repose sur une base de données sur les patients qui soit accessible, intégrée et bien indexée et sur une banque de sérum.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le fardeau du VHC ne pourra être réduit par des travaux monodisciplinaires. Dans un domaine où les questions soulevées sont complexes et interreliées, les équipes et les centres de recherche les plus productifs seront ceux qui peuvent ofrir l'éventail complet des disciplines. Les occasions d'élargir les champs de connaissances et leurs applications sont plus nombreuses que jamais. Depuis une vingtaine d'années, des progrès notables ont été faits en épidémiologie. Le Canada possède des atouts indéniables à ce titre, mais le problème reste les ressources humaines et matérielles. Ces problèmes doivent être résolus pour que l'épidémiologie puisse suivre les progrès réalisés dans le secteur biomédical.

PROBLÈMES IMMÉDIATS Les premières évaluations du nombre de personnes infectées et du taux d'infecton étaient largement en deçà de la réalité. Un certain nombre de facteurs, dont chacun peut faire l'objet d'une étude, doivent être pris en compte:

1) En général, le public ne reconnaît pas la maladie, de sorte que les niveaux de sensibilisation et de dépistage sont faibles. L'incidence de la maladie est inconnue.

2) Le milieu médical ne connaît pas bien le VHC. Bon nombre de cas ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas traités de la manière appropriée, s'ils le sont.

3) Le véritable fardeau de la maladie est encore mal connu, car on ne dispose que de données fragmentaires.

4) Les études épidémiologiques sont régionales et transversales, alors qu'elles devraient être nationales et prospectives. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude sur l'incidence annuelle de l'infection par le VHC.

5) Les échantillons des études ne doivent pas être composés uniquement de populations à risque élevé comme les toxicomanes, les prisonniers, lesAutochtones, les immigrants et les personnes qui ont plusieurs partenaires sexuels, mais aussi sur les populations moins exposées, sauf les personnes qui donnent régulièrement de leur sang.

6) Le VHC a une capacité de mutation très rapide (quasi-espèces) et donne lieu à divers génotypes. Le dépistage doit faire appel à diverses méthodes, ce qui peut introduire des variables confusionnelles dans les études épidémiologiques en cours.

7) De 10 à 40 % des personnes infectées ont contracté le VHC d'une manière qu'il est impossible d'identifier avec certitude ou qui est inconnue, d'où l'importance de réaliser des études épidémiologiques portant sur d'autres modes de transmission.

8) L'importance relative des expositions associées à la transmission du VHC a changé avec le temps. Auparavant, le sang et les produits sanguins étaient responsables d'au moins 15 à 20% des infections. De nos jours, cette proportion est négligeable, tandis que l'utilisation de drogues injectables a augmenté et est passé de 60% à 80% des nouveaux cas. Il est donc évident que la plupart des études d'épidémiologie et de prévention devraient cibler ce groupe. La prévalence associée aux comportements sexuels à risque et aux contacts familiaux n'est pas bien connue, pas plus que les incidents liés au contact sanguin sporadique (pex. utilisation de la même paille pour l'inhalation de cocaïne). On porte de plus en plus d'attention à la transmission verticale, étant donné que le risque qu'une mère séropositive pour le VHC contamine son nouveau-né est maintenant estimé à 5 %, et même à 20 % lorsque la mère est également infectée par le VIH.

9) Comme la plupart des personnes infectées sont asymptomatiques pendant des décennies, la déclaration des cas de VHC est inexacte et inférieure à la réalité.

10) La surveillance n'est pas adéquate non plus. Elle doit être faite à l'échelle nationale, ce qui exige le regroupement des effectifs des gouvernements fédéral (LLCM) et provinciaux, ainsi que des organisations locales de santé publique.

11) Comme nous l'avons mentionné dans la section sur le fardeau de l'infection par le VHC, l'incidence croissante de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, atteinte hépatique terminale) exige des modèles fiables à partir desquels les ressources médicales et matérielles pourront être prévues.

CRÉATION D'UN RÉSEAU D'ÉPIDÉMIOLOGIE DU VHC Les études d'incidence, la surveillance, les études cas-témoins, les enquêtes transversales sur des populations données, les projets de démonstration, ainsi que la surveillance des modes de transmission et des séquelles de l'infection par le VHC seraient mieux abordés par un réseau d'épidémiologie composé de plusieurs centres et mettant en jeu les

établissements d'enseignement, les fondations sans but lucratif, les autorités gouvernementales en santé publique et le secteur privé. Ce réseau ne se contenterait pas d'effectuer de la recherche de qualité supérieure, mais répondrait aux besoins exprimés au pays et pourrait aussi collaborer sur la scène internationale.

ACCROISSEMENT DES RESSOURCES EN ÉPIDÉMIOLOGIE Il est assez évident que la stratégie de recherche sur le VHC doit tenir compte du grave problème que constitue la pénurie de ressources humaines. La création d'infrastructures appropriées et l'accès à de nouvelles ressources de recherche pourraient attirer des épidémiologistes compétents. Outre ce mode de recrutement, il faut également attirer des jeunes prometteurs. D'ici un à quatre ans, les infrastructures actuelles et les ressources appropriées, nous permettront de former la main d'oeuvre nécessaire pour la recherche épidémiologique sur le VHC à partir des programmes existants. Toutefois, d'ici cinq à dix ans, nous pouvons raisonnablement prévoir que le Canada aura besoin de 30 à 40 nouveaux épidémiologistes spécialisés.

PRÉVENTION

Pour réduire le fardeau de l'infection par le VHC et des maladies qui y sont associées, il faut mettre en place des activités de prévention primaire visant à réduire le risque de contracter le VHC, ainsi que des stratégies de prévention secondaire visant à réduire le risque d'atteinte hépatique, de complications et d'autres maladies liées au VHC chez les personnes infectées. Dans l'élaboration de politiques de prévention primaire et secondaire, il faut prendre en compte les aspects sociaux et politiques (p.ex. politique de réduction des méfaits dus à la toxicomanie et politique sur les services correctionnels).

L'acquisition de nouvelles données cliniques et épidémiologiques est essentielle à l'élaboration de stratégies efficaces. Leur mise en place devra faire l'objet de recherches qui permettront d'évaluer dans quelle mesure elles réduisent l'incidence de la maladie, de dépister les personnes infectées, de leur fournir les soins et le suivi appropriés, ainsi que de faire la promotion de saines habitudes de vie et de comportements dépourvus de risque.

PRÉVENTION PRIMAIRE

La solution définitive à l'égard du VHC est la mise au point d'un vaccin. Il ne faut pas négliger les autres aspects pour autant, car ce vaccin n'est pas prévu pour un proche avenir rapproché. Bien sûr, il faut déployer des efforts à ce chapitre, mais pas au détriment de la prévention.

RECHERCHE SUR LES MODES DE TRANSMISSION ENCORE INCONNUS. Pour prévenir la transmission du virus, il faut poursuivre la pratique actuelle qui consiste à analyser le sang, le plasma, les organes, les tissus ou le sperme de donneurs qui ont été considérés comme particulièrement exposés à l'infection par le VHC à la suite d'une anamnèse ou de la découverte de marqueurs sérologiques de l'infection. Il faut également continuer de traiter tous les produits sanguins pour inactiver le virus. La viabilité du virus sur les aiguilles, les brosses à dents et le gazon artificiel, par exemple, ainsi que l'efficacité des méthodes de nettoyage sont encore mal connues.

En outre, les données sur la transmission sexuelle du virus sont incomplètes. Il faut faire des études sur les couples dont un seul partenaire est infecté et sur la transmission verticale. L'importance du risque de transmission d'homme à femme et vice-versa est inconnue. Il faut élucider les facteurs biologiques qui influent sur le risque de transmission sexuelle, comme la vulnérabilité de l'hôte et la charge virale des sécrétions sexuelles. Il faut également obtenir davantage de données sur l'exposition percutanée dans le milieu de la santé (p.ex. équipement d'EEG, d'endoscopie et de dialyse et personnel soignant). L'obtention

de données fiables sur d'autres facteurs de risque potentiels comme le tatouage et le perçage serait utile, car ces connaissances pourraient influer grandement sur les stratégies actuelles de prévention primaire. Enfin, le risque de transmission au sein des familles pourrait faire l'objet d'une surveillance permanente.

UTILISATION DE DROGUES INJECTABLES. Dans tous les milieux, les professionnels de la santé devraient toujours chercher à savoir si le patient qui les consulte a déjà consommé ou consomme des drogues. Comme les utilisateurs de drogues injectables représentent maintenant une très forte proportion des nouveaux cas, il faut concentrer les eforts de recherche et les activités de prévention primaire sur ce mode de transmission.

La recherche devrait porter sur les questions suivantes:

Facteurs qui incitent à l'utilisation de drogues injectables Quels facteurs permettent de prévoir le risque de cette pratique? Quels facteurs permettent de prévoir l'arrêt de l'utilisation de drogues injectables? Quels facteurs permettent de prévoir les rechutes?

Voici quelques-unes des mesures à prendre:

1) l'élaboration d'enquêtes épidémiologiques portant sur divers sites et diverses cultures;
2) l'établissement d'une collaboration étroite avec les programmes de recherche sur la prévention des toxicomanies en vue de mettre au point des démarches communes.

Nouveaux utilisateurs de drogues injectables Comment prévenir la transmission du VHC? Quelle est l'efficacité des nouvelles stratégies visant à réduire les méfaits? Quels sont les déterminants de la première utilisation de drogues injectables? Pouvons-nous repérer les groupes vulnérables et empêcher la première utilisation de drogues injectables?

Prévention après l'exposition. Quel est le risque inhérent aux différents types d'exposition? Qu'est-ce qui ne va pas dans les programmes actuels de prévention? Comment pouvons-nous accroître le respect des modalités de ces programmes? Il faut efectuer des études longitudinales et des études cas-témoins bien ciblées pour adopter une stratégie nationale.

Il serait approprié d'harmoniser les eforts déployés dans la recherche sur le VHC avec ceux qui concernent le VIH. La recherche sur le VHC ne doit toutefois pas être à la remorque de celle sur le VIH, car de nombreux aspects justifient des activités de prévention spécifiques. Par exemple

1) la transmission du VHC se fait principalement par exposition au sang;
2) l'épidémie d'infection par le VHC résulte essentiellement de l'utilisation de drogues injectables;
3) chez les UDI, le VHC est contracté plus rapidement que le VIH après la première utilisation.

PRÉVENTION SECONDAIRE

Un certain nombre d'activités de prévention secondaire visant à réduire les conséquences de l'infection par le VHC sont déjà en place. Elles gagneraient cependant à être revues, car certaines d'entre elles ne reposent pas sur des faits avérés et résultent de travaux isolés. Comme le fardeau du VHC s'alourdit rapidement, il faut établir un plan de recherche sur les activités de prévention secondaire.

DÉPISTAGE DANS LES GROUPES À RISQUE ÉLEVÉ. Les personnes les plus susceptibles d'être infectées par le VHC doivent être reconnues, conseillées et traitées pour éviter les complications et la transmission. Le dépistage systématique devrait être offert de concert avec un counselling et un suivi appropriés. Il reste encore beaucoup à apprendre sur les relations épidémiologiques entre un facteur de risque et l'infection patente par le VHC, ainsi que sur la prévalence de l'infection chez les personnes qui ont des comportements à risque.

À l'heure actuelle, l'infrastructure et les ressources devraient permettre de dépister systématiquement les personnes ou groupes suivants:

1) Tous ceux qui ont reçu du sang, des produits sanguins ou un organe avant 1992. Il faudrait instaurer en priorité des programmes systématiques d'enquêtes sur les dons antérieurs et sur les produits sanguins transfusés.

   Ces programmes comprennent le counselling, le dépistage et le suivi des :
   - personnes qui ont reçu du sang ou des produits sanguins avant 1992;
   - personnes qui ont reçu du sang ou des produits sanguins de donneurs qui se sont révélés par la suite séropositifs pour le VHC;
   - personnes qui ont reçu une greffe d'organe avant 1992;
   - donneurs habituels qui se sont subséquemment révélés être à l'origine de cas d'hépatite post-transfusionnelle.

2) Tous ceux qui se sont injecté des drogues, ne fût-ce qu'une seule fois, il y a longtemps, et qui ne se considèrent pas comme des consommateurs de drogues.

3) Certaines catégories de patients, notamment:
   - les enfants et les adultes atteints d'hémophilie, de thalassémie, de drépanocytose ou d'une autre affection hématologique;
   - les personnes en hémodialyse prolongée;
   - les personnes dont le taux d'ALT est anormal.

4) Les cas d'exposition reconnue au VHC:
   - les enfants nés de mères infectées;
   - les partenaires sexuels de personnes infectées;
   - le personnel médical, après piqûre d'aiguille ou exposition des muqueuses au sang infecté.

Il faut recueillir de nouvelles données sur l'efficacité et la rentabilité des politiques et des pratiques de dépistage. À ce jour, nous avons eu recours aux programmes de notification ciblés. Leur efficacité est variable étant donné la piètre tenue des dossiers, les déménagements et la non-fiabilité des méthodes. Un programme général d'éducation devrait être instauré à partir des résultats d'études pilotes bien fondées sur le plan scientifique.

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé que le dépistage systématique du VHC soit fait chez les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels, les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, les femmes enceintes, le personnel médical, les prisonniers, les personnes tatouées, les personnes ayant subi du perçage et les personnes ayant des contacts familiaux avec une personne infectée. Cela repose toutefois sur des données fragmentaires. Il faut poursuivre les recherches, car 10% des personnes infectées par le VHC ne présentent aucun facteur de risque ou contexte d'exposition connu.

MESSAGES DE PRÉVENTION ET COUNSELLING/SUIVI DES PERSONNES INFECTÉES. Les données et les messages de prévention spécifiques du VHC doivent être transmis en même temps que l'information sur les ressources communautaires accessibles pour la prise en charge et le soutien social. La recherche s'impose en matière de programmes d'éducation pour que les personnes séropositives :

1) veillent à prévenir toute autre conséquence néfaste pour elles-mêmes, c.-à-d. ne pas consommer d'alcool, se faire vacciner contre le VHAet le VHB;

2) réduisent le risque de transmission du VHC aux autres; et

3) comprennent l'importance de la consultation médicale et du traitement.

QUALITÉ DE VIE

Le VHC est devenu un enjeu de taille en santé publique depuis que des preuves biomédicales, cliniques et épidémiologiques ont été mises au jour Ces disciplines ont souligné la prévalence de l'infection et de ses complications. Les gouvernements fédéral et provinciaux examinent les faits et tentent de mettre en place des structures pour lutter contre cette épidémie. Les politiques et les stratégies de mise en place reposent malheureusement en grande partie sur les modèles médicaux et scientifiques de la maladie qui ne tiennent pas un juste compte de l'aspect psychosocial et de la qualité de vie des patients infectés par le VHC.

QUALITÉ DE VIE LIÉE À LASANTÉ (QDVS) Des progrès notables ont été accomplis dans la création d'instruments qui visent à définir les caractéristiques d'un état de santé donné. Ces instruments tentent d'évaluer l'incidence d'un état pathologique sur la perception qu'a la personne visée de son bien-être global. Rares sont les études de QDVS qui ont porté sur le VHC; elles ont toutefois montré que les personnes infectées par le VHC ont une QDVS significativement réduite. Cependant, les cotes de QDVS ne présentent de corrélation ni avec le degré d'inflammation et de fibrose du foie, ni avec les taux d'AT, ni avec la présence ou l'absence du VHC dans le sang. Il est intéressant de noter que les cotes de QDVS sont plus faibles chez les UDI que chez les autres groupes de patients. lincidence du traitement par l'interféron sur la QDVS est controversée. Certaines études ont montré des améliorations similaires des cotes de QDVS chez les personnes qui répondaient à l'interféron et chez les non-répondeurs, et d'autres ont plutôt révélé une amélioration plus importante des cotes de QDVS chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. Par conséquent, on ne sait pas dans quelle mesure l'élimination du virus, d'une part, et l'instauration du traitement, d'autre part, ont une incidence sur la QDVS des patients infectés par le VHC.

Dans un excellent rapport publié en avril 1999 sur la santé et la situation socio-économique des personnes ayant contracté l'hépatiteC post-transfusionnelle entre 1986 et 1990, Robert Hogg et une équipe de chercheurs du Centre d'excellence sur le VIH/sida de la Colombie-Britannique concluent que les « résultats de cette étude ne pourront jamais décrire les épreuves qu'ont dû et doivent subir les personnes atteintes d'hépatiteC, ni dans quelle mesure leur état de santé a modifié leurs habitudes de vie et altéré leur bien-être ».

RECHERCHE SUR LA QDVS Il est devenu urgent d'effectuer des études sur la qualité de vie. Voici quelques-uns des aspects qui, chez les patients infectés par le VHC, requièrent une attention particulière

- Techniques d'évaluation de la QDVS spécialement adaptées.
- Le mode de transmission influe-t-il sur la QDVS?

- Les patients participant aux essais ont-ils une meilleure qualité de vie?
- Quelle est la prévalence des états co-morbides (p.ex. anxiété et dépression) et quelles sont leurs conséquences sur la QDVS?
- La fatigue est-elle le fait de la dépression et de l'anxiété ou de la maladie-même?
- Quelles sont les conséquences de l'infection par le VHC sur la scolarité, l'emploi, l'assurance, les relations personnelles et la capacité d'avoir des enfants?
- Quels sont les coûts directs et indirects de la maladie (p.ex. médicaments, absentéisme, invalidité)?

Comme le simple fait d'accoler une étiquette aux personnes atteintes influe sur leur QDVS, les politiques de dépistage devraient non seulement tenir compte des avantages (c.-à-d. traitement précoce, réduction du risque de contamination et impact social des complications) mais également des inconvénients. Ici quelques-unes des questions que pourraient aborder les projets de recherche

- Le recours à des programmes d'éducation dynamiques et hâtifs destinés aux personnes infectées par le VHC améliorera-t-il leur QDVS à long terme?
- La perception qu'a le public de la maladie change-t-elle en réponse aux programmes d'éducation?
- Quelles sont les conséquences iatrogènes du dépistage et les conséquences d'un résultat positif au dépistage?

QUALITÉ DE VIE ET RECHERCHE CLINIQUE Il est clair que l'évaluation de la QDVS devrait faire partie de tous les projets de recherche sur les patients, lorsque cela est approprié. L'exclusion ou la marginalisation des disciplines telles que la sociologie, la psychologie et la philosophie peut rendre difficile l'interprétation des connaissances, des points de vue et des problèmes, et faire en sorte que les politiques et les infrastructures ne reflètent pas l'expérience quotidienne des personnes infectées.

ÉVALUATION DES BESOINS DES PATIENTS On a tenté à quelques reprises d'évaluer les besoins des communautés touchées. Il faut tenter à nouveau d'obtenir cette information pour l'incorporer dans les politiques et l'appliquer à l'allocation des ressources. Les participants de l'atelier ont porté une attention particulière à la qualité de vie des communautés touchées et à l'aspect socio-économique de la maladie dans ces milieux. Pour définir un programme de recherche susceptible d'exercer un impact maximal sur le fardeau du VHC, il faut que ces questions et ces enjeux soient intimement liés à la recherche sur les patients et les populations. Sinon, les programmes risquent d'être trop restreints et trop mal implantés pour effectivement aider les personnes qui en ont besoin. Enfin, la recherche sur la qualité de vie doit être vue comme une entité indépendante et distincte visant à favoriser une meilleure compréhension des problèmes de la vie quotidienne des personnes infectées par le VHC. Il faut aussi se rappeler que ces problèmes sont amplifiés par le fait que cette maladie est considérée à tort comme exclusivement due à l'utilisation de drogues injectables et, de ce fait, est source de stigmatisation et de discrimination.

INVENTAIRE DES PROJETS DE RECHERCHE ET SOURCES DE FINANCEMENT

INVENTAIRE DES PROJETS Au cours des années 70 et 80, l'hépatite nonA, non B était l'infection la plus fréquemment transmise par suite de transfusions sanguines. Son épidémiologie a été étudiée au moyen d'outils de diagnostic indirects comme la hausse de l'activité des aminotransférases quelques semaines après une transfusion, et l'absence de résultats positifs aux tests de dépistage des hépatites A et B et de l'hépatite secondaire à l'infection par le virus Epstein-Barr ou par le cytomégalovirus. Lorsque le VHC a été cloné et que les tests de détection des anticorps anti-VHC ont été mis au point

en 1989, on a observé une augmentation fulgurante du nombre de nouvelles données de toutes les disciplines de recherche traduisant l'importance croissante de ce vaste problème de santé publique à l'échelle mondiale.

Selon une analyse biobliométrique de la contribution du Canada aux publications en sciences biomédicales et en sciences de la santé, le Canada est en tête de plusieurs pays industrialisés, avec une proportion de 4,9 % des articles. Mais cela ne s'applique pas à la recherche sur le VHC. Selon les réponses à un questionnaire envoyé par la poste à 59 hépatologues et scientifiques et une recherche sur Medline, les chercheurs canadiens n'ont publié que 23 articles sur le VHC de 1991 à 1995, et 26 entre 1996 et 1998. Ces résultats sont décevants, puisque l'apport canadien aux efforts déployés partout dans le monde sur l'hépatite C est inférieur à 0,6% pour ces deux périodes. Selon le sondage effectué par la poste, 37 études sont en cours et 16 ont été proposées pour 1999. Le tableau suivant décrit les domaines de recherche et le thème des travaux.

NATURE DE LA RECHERCHE EN COURS SUR LE VHC AU CANADA

FONDAMENTALE	ÉPIDÉMIOLOGIQUE	CLINIQUE	QUALITÉ DE VIE
BIOL. MOLÉC. : 2	PRÉVALENCE : 4	HIST. NAT. : 1	FATIGUE et QDV : 1
IMMUNOLOGIE :1	TRANSMISSION : 6	HÉPATOPATHIE : 2	
PATHOGENÈSE : 1	ISSUES : 1	TRAITEMENT : 15	
DIAGNOSTIC : 2			
MISE AU POINT DE MÉDICAMENTS : 1			

(Données non publiées de Morris Sherman)

Les lacunes sautent aux yeux, non seulement en ce qui a trait au nombre d'études mais aussi quant aux sujets choisis. L'urgence du besoin d'accroître l'efort de recherche dans tous les domaines est évidente. En ce qui concerne la recherche en laboratoire, il faut déployer davantage d'efforts sur la création de modèles *in vitro* et de modèles animaux pour étudier la réplication, la transcription et la traduction.

Pour mieux comprendre la réponse immunitaire de l'hôte et les mécanismes de la persistance du virus, il faudra mettre davantage l'accent sur la recherche appliquée. Cela s'applique également à la mise au point de nouveaux médicaments. Dans le domaine clinique, il faut acquérir des données pour déterminer les facteurs influant sur l'évolution de la maladie et les moyens de la mesurerSachant que le carcinome hépatocellulaire est une complication mortelle de l'infection par le VHC, il est déconcertant de constater qu'il n'existe aucune étude sur l'amélioration des méthodes de dépistage du cancer qui sont encore bien élémentaires.

Avec les atouts et l'excellence du Canada en épidémiologie sur le plan mondial, il est impératif d'entreprendre des études sur l'incidence de l'infection par le VHC dans les populations vulnérables en fonction des modes de transmission, pour compléter celles qui se font sur la prévalence de cette infection. Les travaux sur l'histoire naturelle de la maladie ont fourni des données fragmentaires et rarement fiables. Des travaux sur l'histoire naturelle à long terme effectués auprès de populations, sur les taux de progression observés en fonction de l'âge, en particulier chez les enfants, et sur le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire s'imposent. Enfin, les politiques et l'allocation de ressources ne sauraient être orientées adéquatement sans une évaluation plus approfondie du fardeau de la maladie concernant la qualité de vie et les coûts en soins de santé actuels et futurs, au Canada.

FINANCEMENT : SOURCES ACTUELLES ET POTENTIELLES

SOURCES ACTUELLES

À l'heure actuelle, le financement de la recherche provenant de secteurs autres que le privé demeure très modeste.

- **Le CRM** subventionne seulement trois projets ayant une relation directe avec le VHC. L'organisme finance toutefois quatre autres projets sur le foie qui sont en relation indirecte avec le VHC. De plus, 47 autres projets de recherche fondamentale sont indirectement rattachables à la recherche sur le foie, en ce sens que les résultats auront une incidence sur notre compréhension des mécanismes de lésion et d'auto-réparation de cet organe.

- **La Fondation canadienne des maladies du foie** célèbre son 30e anniversaire cette année. Elle a accompli une tâche importante en sensibilisant les Canadiens et les Canadiennes aux maladies du foie. Malheureusement, les dificultés financières l'empêchent de financer la recherche depuis trois ans.

- **L'Institut national du cancer du Canada** est un organisme de financement reconnu qui apporte un soutien à la recherche sur le cancer depuis 52ans. Seuls deux des 675 projets qu'il finance portent sur le cancer du foie.

- **Le Programme national de recherche et de développement en matière de santé** a financé d'importants projets entre 1990 et 1996, soit pour près de 1,8 million de dollars. En raison de la récente réorientation de ses programmes, le PNRDS n'a apporté de soutien financier à aucun projet sur des maladies. Toutefois, comme il accorde des fonds à la recherche sur le VIH, il pourrait être amené à financer des travaux portant sur une épidémie d'une ampleur encore plus grande, celle de l'infection par le VHC.

- **La Fondation canadienne pour la recherche en services de santé (FCRSS)** a été créée en 1997 à titre de programme quinquennal de partenariat. Bien que les propositions ne comprennent pas de projets liés aux maladies, la Fondation pourrait être réceptive à la recherche effectuée sur les nouvelles approches de soins intégrés proposées pour le VHC.

- **La Fondation canadienne pour l'innovation** a récemment terminé sa première tournée de financement des infrastructures de recherche. Elle offre une occasion exceptionnelle de partenariat avec les instituts de recherche en milieu hospitalier, les fondations et le secteur privé pour la rénovation des laboratoires, le renouvellement de l'équipement et la création de réseaux de recherche.

- **La Société canadienne de l'hépatite C** a été créée en 1994 pour améliorer le sort des Canadiens et des Canadiennes infectés par le VHC. Sa mission comporte quatre volets
  1) soutien et réconfort des patients;
  2) sensibilisation et éducation;
  3) recherche en prévention et en guérison;
  4) obtention de la justice sociale.

  À partir de son siège social à Toronto, la Société a des antennes partout au pays. Elle est vouée à la création de centres d'excellence pour des services de santé de pointe, offerts rapidement et dès les premiers stades de l'infection, ainsi que pour la recherche. Son budget est très modeste, mais l'engagement envers la recherche existe bel et bien.

- **La Fondation de la thalassémie** a été créée en 1982 pour sensibiliser la population et les spécialistes à la maladie, apporter un soutien aux patients et financer la recherche. Trois projets reçoivent des fonds de cette fondation en 1999, mais aucun d'eux ne porte sur le VHC. La fondation alloue 90 % de ses fonds à la recherche.

- **La Société canadienne de l'hémophilie** est vouée à l'éducation, au soin des patients et à la recherche. Dans son rapport annuel de 1998, elle révèle qu'environ 1,5 % des dépenses allouées aux programmes ont été consacrés à la recherche. Toutefois, aucun des projets financés ne portait sur le VHC.

- **L'industrie pharmaceutique et biotechnologique** depuis quelques années finance la recherche fondamentale, la recherche et le développement d'épreuves diagnostiques et les essais cliniques. Ces industries jouent un rôle important dans la recherche sur le VHC, car elles ont accordé environ 25 M$ à ce chapitre en 1997 et en 1998.

Le secteur privé joue un rôle croissant dans la recherche en santé au Canada 32 médicaments sur le marché ont été découverts et/ou mis au point au Canada. Les personnes qui élaborent les politiques et les intervenants doivent toutefois savoir que le succès des efforts ciblés du secteur privé repose essentiellement sur un effort de recherche financé par les fonds publics qui est dynamique, rayonnant et innovateur. Selon le docteur John Clement, de Biochem Pharma, il est clair que les enjeux primordiaux en santé publique exigeront des fonds supplémentaires pour mobiliser et faire converger l'expertise canadienne de recherche sur le VHC.

SOURCES POTENTIELLES

Le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C de Santé Canada Sur les 10 M$ proposés annuellement par le ministre Rock pendant cinq ans pour le soutien communautaire, la prévention et la recherche, il serait approprié que le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C en alloue une proportion importante à l'ensemble de la recherche sur le VHC. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, les progrès attribuables aux programmes d'éducation, de soutien, de prévention et de soins dépendent de l'acquisition de nouvelles connaissances et de leur application. Ces ressources pourraient être utilisées d'une manière responsable et efficiente dès la première année.

L'ampleur de l'épidémie liée au VHC dépasse largement celle du VIH, et ses complications sont multiples. Le programme de recherche permettant de faire face au plus grave problème de santé publique des pays industrialisés exigera des ressources considérables. Le programme fédéral sur le VIH/sida alloue près de 30 % de son budget annuel de 42,2 M$ à la recherche. La Direction générale pour la protection de la santé a accès à 1 M$ pour la recherche épidémiologique ciblée; le PNRDS est responsable des 5 M$ alloués au réseau d'essais sur le VIH, à la recherche communautaire et à la recherche auprès des Autochtones. Enfin, 7 M$ sont accordés à la recherche extra-muros régie par le CRM en collaboration avec le PNRDS pour les projets relevant de son mandat.

Les Instituts canadiens de recherche en santé (ICRS). La création des ICRS annoncée dans le budget fédéral du 16 février 1999 représente un jalon important dans l'histoire de la recherche biomédicale et de la recherche en santé au Canada. Non seulement cette initiative aura-t-elle pour effet d'accroître les fonds publics accordés à la recherche, mais elle permettra aussi de regrouper les diverses sources de financement. Elle coordonnera les efforts de recherche isolés en les reliant plus étroitement aux soins de santé et au système de santé. Le Dr Henry Friesen, qui a présidé le groupe de travail sur les ICRS et qui préside également le conseil d'administration provisoire des ICRS, a invité tous les intervenants concernés par le VHC à saisir cette occasion. Il faut envisager la création d'un programme de recherche

voué spécifiquement au VHC sous l'égide d'un institut qui pourrait être consacré à la microbiologie et aux maladies infectieuses.

Puisque le CRM, qui sera bientôt intégré aux ICRS, a renouvelé son engagement à l'égard des partenariats, il faudrait entreprendre des négociations pour étudier la possibilité que le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C accorde une mise de fonds équivalente à celles des ICRS et pour mettre en place de mécanismes qui permettraient au CRM/ICRS de gérer l'ensemble des efforts de recherche sur le VHC en collaboration avec ce programme et tous les intervenants.

La Société canadienne du sang (SCS) Le nouvel organisme responsable de l'approvisionnement en sang créé à la fin de 1998 fait face à de nombreux défis. Bien que sa mission première soit de fournir aux Canadiens et aux Canadiennes un approvisionnement efficace et sécuritaire en sang et en produits sanguins, la SCS a pris un engagement ferme envers la recherche et le développement. Le principe selon lequel elle compte accorder une fraction importante de son budget à la recherche a été accepté. Dans ce contexte, il est concevable de penser que la SCS pourrait se joindre au CRM/IRCS et au Programme de l'hépatite C en tant que troisième partenaire en finançant, de concert avec les autres, la recherche, la formation et l'aide salariale.

ASPECTS STRUCTURELS D'UN RÉSEAU DE RECHERCHE ET DE SOINS COORDONNÉ ET INTÉGRÉ

NOUVEAU PARADIGME DE RECHERCHE

Au Canada, la recherche sur le VHC vise à améliorer l'issue de l'infection chez les 240 000 personnes atteintes et à réduire la probabilité de transmission. Ces buts exigent plus que des ressources financières et un accroissement de la capacité de recherche. Il faut élaborer une stratégie basée sur les connaissances qui comporte trois volets :

- acquisition de connaissances —pour élargir la base actuelle de connaissances;
- transfert de connaissances —pour regrouper, présenter et transmettre ces connaissances aux personnes appropriées, y compris les intervenants communautaires qui ont un accès direct aux populations vulnérables;
- application des connaissances —pour adopter les meilleures pratiques possibles en matière de prévention et de soins.

L'intégration des connaissances est la clé du succès de cette entreprise et ne peut réussir que si le milieu de la recherche subit des transformations profondes:

- les efforts de recherche isolés doivent être regroupés;
- le cloisonnement doit faire place à la création de liens entre les disciplines, les établissements et les secteurs;
- l'écart entre les connaissances et leurs applications dans le système de santé doit être réduit;
- le financement assuré d'une manière fragmentaire par une constellation d'organismes doit être coordonné par les Instituts canadiens de recherche en santé.

PLAN STRATÉGIQUE

Dans quel contexte l'ensemble des patients infectés par le VHC, leurs soignants et les chercheurs dans ce domaine veulent-ils se trouver dans cinq ans? Le plan stratégique doit être tracé à partir d'objectifs raisonnables et selon certains principes pour que:

1) la recherche pluri et interdisciplinaire coordonnée soit entièrement intégrée aux activités de santé publique;
2) les meilleurs soins possibles soient accessibles partout au pays; et
3) la situation des personnes infectées par le VHC soit meilleure.

Dans une certaine mesure et pour une période limitée, le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C, créé dans le sillage de la proposition du Ministre et bénéficiant de 50 M$ pour cinq ans, peut financer la recherche, la prévention et le soutien communautaire.

Les étapes suivantes sont donc critiques:

1) mettre la priorité sur certains thèmes de recherche et miser sur les forces vives;
2) accroître la capacité de recherche du Canada et ses ressources humaines en matière de soins;
3) accorder toute l'attention requise à la création d'un réseau national de centres d'excellence sur le VHC pour l'éducation, la prévention, les soins et la recherche; et
4) constituer un vaste regroupement de diverses sources de financement autour des ICRS et du programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C en vue de lutter contre le VHC sur plusieurs fronts.

DÉMARCHE PAR PROGRAMMES. Comme nous l'avons souligné dans la section précédente, le nombre de projets de recherche potentiels est quasiment illimité. Cependant, on ne peut espérer accomplir de progrès sans définir un ordre de priorité.

L'infrastructure de recherche sur le VHC doit favoriser les projets proposés par les chercheurs, mais dans un cadre de thèmes bien définis par des programmes de recherche pluridisciplinaire où règne une collaboration interdisciplinaire et intersectorielle (enseignement, santé publique, secteur privé). Cette ligne de pensée s'inscrit dans la nouvelle orientation des programmes de recherche adoptée par le NHMRC d'Australie et le MRC du Royaume-Uni, ainsi que dans la planification stratégique qui sera vraisemblablement adoptée par les ICRS.

La création d'un réseau national de recherche sur le VHC devrait rapidement faire augmenter tant le calibre de la recherche que le nombre de projets. Ainsi, il contribuera à accroître la capacité de recherche. Pour amorcer le processus, il faudrait former un comité de recherche de 8 à 10 représentants de tous les secteurs d'intervention.

ACCROISSEMENT DE LA MAIN-D'OEUVRE POUR LA RECHERCHE ET LES SOINS. Comme on l'a vu précédemment, les réalisations canadiennes en recherche sur le VHC, bien que de qualité reconnue dans le monde, sont insuffisantes en quantité. La recherche sur le VHC doit attirer des chercheurs productifs provenant de disciplines connexes. Avec les structures et les fonds appropriés, il est certain que le domaine attirera non seulement des chercheurs de renom, mais également des jeunes talents.

Il faudra mettre en place des programmes d'aide salariale et de formation pour accroître la capacité de recherche sur l'hépatite C. Il faudra également prévoir des programmes d'éducation pour le perfectionnement professionnel du personnel soignant et du personnel médical. Les programmes de formation devraient s'adresser aux médecins (p. ex. médecins de famille, internistes et gastroentérologues), au personnel infirmier, aux intervenants en santé publique, aux conseillers dans les centres de traitement des toxicomanies, aux psychologues et aux travailleurs sociaux, qui seront appelés à travailler dans les centres agréés pour l'étude et le traitement du VHC. Il faudrait débloquer des fonds pour assurer la formation d'un nombre croissant de spécialistes en gastroentérologie, en hépatologie et en maladies infectieuses afin de répondre à la demande accrue.

Cette composante du plan stratégique revêt une importance particulière, car les efforts de sensibilisation au VHC ne sont pas encore optimaux. Les programmes de prévention de la maladie laissent beaucoup à désirer et la plupart des patients infectés par le VHC n'obtiennent pas les soins appropriés à cause de la pénurie de personnel soignant adéquatement formé.

RÉSEAU DES CENTRES D'EXCELLENCE Le présent rapport a fait état à plusieurs reprises du besoin urgent d'un effort de recherche bien orchestré pour augmenter la sensibilisation à la maladie, améliorer l'éducation du public, assurer la formation des professionnels de la santé, fournir le soutien nécessaire aux patients, dispenser des soins de qualité et accroître la prévention.

Il existe un vaste consensus à l'appui de la création d'un réseau national de centres d'excellence. Ces centres devront rester en étroite relation grâce aux plus récentes technologies de l'information et à l'accès à un registre national des patients et à une banque de spécimens biologiques. Ces centres d'excellence situés dans les centres universitaires des sciences de la santé seraient le pivot de plus petits centres satellites. L'agrément de ces centres d'éducation et de traitement de l'hépatite et l'accès à des subventions incitatives pour les cliniques seraient le gage de la qualité des programmes et faciliteraient l'accès à de nouvelles approches thérapeutiques et à une surveillance plus étroite.

Afin d'assurer un lien étroit entre les activités de recherche multi et inter-disciplinaire et la mission de chacun des centres d'excellence, les chercheurs devraient être membres de leur propre centre d'excellence. Ils participeraient ainsi aux décisions concernant les orientations stratégiques et seraient encouragés à orienter certaines de leurs activités de recherche sur la mission spécifique de chaque centre d'excellence et sur les besoins pour l'acquisition et l'application de nouvelles connaissances.

Avec l'expansion de la capacité de recherche au Canada sur tout l'éventail des projets de recherche sur le VHC et l'établissement de liens productifs entre les disciplines et les secteurs, il faut à long terme viser l'application des programmes des RCE parrainés par le fédéral à un centre national d'excellence consacré à la recherche sur le VHC.

CONCLUSIONS

Compte tenu du fardeau du VHC et des lacunes dans les connaissances actuelles, il est clair qu'un programme de recherche diversifié est essentiel à la réalisation des objectifs suivants

1) accroître la sensibilisation à la maladie et améliorer l'éducation du public;
2) améliorer les services de dépistage et de diagnostic;
3) augmenter la qualité des soins, du soutien aux patients et de la prévention;
4) accélérer l'élaboration de nouvelles stratégies d'intervention et la mise au point d'un vaccin, par une meilleure compréhension de la biologie du virus et de la pathogenèse du VHC.

Un inventaire des travaux de recherche en cours sur le VHC et de la proportion d'articles publiés par des chercheurs canadiens dans le monde nous donne un indice du rendement du Canada. Sur le plan quantitatif, il est inacceptable lorsqu'on le compare aux réalisations canadiennes en recherche biomédicale et en recherche en santé. Il est également insuffisant compte tenu de l'ampleur et des conséquences à long terme de l'épidémie. Il est clair que la capacité de recherche sur le VHC et les ressources humaines pour les soins aux patients et la prévention sont très limitées et exigent une attention immédiate.

Une enquête sur les sources de financement révèle que la vaste majorité des fonds consacrés à la recherche sur le VHC proviennent du secteur privé et visent la découverte de nouvelles méthodes diagnostiques et de nouveaux traitements. Il faut par conséquent que les chercheurs aient davantage accès aux

fonds publics pour la recherche fondamentale et la recherche clinique, afin d'encourager l'expansion des efforts actuellement consentis par les industries pharmaceutiques et biotechnologiques. Avec le programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire concernant l'hépatite C, nous espérons qu'à chaque année pendant les cinq prochaines années, une bonne part des 10M$ sera allouée à la recherche en vue de l'acquisition de nouvelles connaissances, de leur transfert et de leur application.

Le CRM, bientôt amalgamé aux ICRS et Santé Canada par le biais de son programme de prévention, de recherche et de soutien communautaire sur l'hépatite C, devraient être prévus pour la création d'un partenariat. Il serait souhaitable que le CRM/ICRS soit appelé à gérer (examen par les pairs et administration) ces fonds en collaboration avec ce programme de Santé Canada, d'autres organismes de subvention, des fondations sans but lucratif intéressés à l'hépatite C, ainsi que le secteur privé.

Enfin, le rapport propose la création d'un réseau de centres d'excellence sur l'hépatite C au sein des centres universitaires des sciences de la santé, qui serait le pivot autour duquel s'articuleraient des petits centres régionaux. Leur mission serait diversifiée, toucherait la recherche, l'éducation, la formation et les soins. Toutefois, chaque centre serait appelé à mettre en valeur une expertise spécifique, pour contribuer à l'effort national.

La réussite de cette tâche imposante et de cette entreprise remplie de défis exigera une coopération sans précédent et une collaboration étroite entre tous les intervenants. Les partenaires (c.-à-d. chercheurs, personnel soignant, autorités en santé publique et communauté du VHC) doivent tous participer activement à l'étude de l'ampleur de l'épidémie, à l'analyse de l'état de santé et de la qualité de vie des personnes infectées et à la planification stratégique de la recherche.

ANNEXE

LE HÉPATITE C :
DÉFINIR UN PROGRAMME DE RECHERCHE
POUR LE CANADA

ATELIER

Les 15 et 16 janvier 1999

HÔTEL DELTA OTTAWA
SALON DELTA B
361, rue Queen
Ottawa (Ontario) K1R 7S9

Tél. : (613) 238-6000
Téléc : (613) 238-6054

SOUS LE PARRAINAGE DE :

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA

SANTÉ CANADA

SOCIÉTÉ CANADIENNE DU SANG

RAISON D'ÊTRE

Le 18 septembre 1998, le ministre de la Santé, *Allan Rock*, a déposé un projet détaillé sur l'hépatiteC afin d'en améliorer la prévention et le traitement, de considérablement accroître la sûreté du sang, et de venir en aide aux Canadiens qui ont contracté le VHC par suite de transfusions au cours de la période antérieure à 1986 et postérieure à 1990. Le projet comprend quatre volets:

- Un transfert spécial de 300millions de dollars sur une période de 20ans, avec une mise de fonds équivalente par les provinces, pour donner accès aux soins médicaux nécessaires, mais non assurés actuellement, pour les personnes infectées par suite de transfusions.

- La moitié du coût (25 à 50millions de dollars) des activités provinciales et territoriales d'étude sur les dons de sang antérieurs et d'enquête sur les produits transfusés visant à repérer les personnes qui ont été infectées par suite de transfusions ou qui ont donné du sang contaminé.

- Une somme de 125millions de dollars sur une période de cinq ans pour renforcer la réglementation du sang et la surveillance des maladies suivant les recommandations en ce sens de la Commission Krever.

- Jusqu'à 50 millions de dollars sur une période de cinq ans pour des programmes de soutien communautaire et de recherche.

Par suite d'un échange de lettres avec le ministre Rock, le CRM et Santé Canada ont décidé de parrainer un atelier sur le VHC et de demander au D Morris Sherman de former un comité directeur qui s'est réuni à Montréal le 4 octobre 1998 pour planifier l'atelier

OBJECTIFS DE L'ATELIER

1) Procéder à l'examen critique de tout le spectre de la recherche sur le VHC— depuis la biologie moléculaire jusqu'à la santé publique en passant par les aspects psychosociaux— réalisée au Canada.

2) Identifier les lacunes dans nos connaissances sur la pathogenèse, l'épidémiologie, la transmission, les aspects cliniques et psychosociaux, les complications, la prise en charge et la prévention de l'hépatite C.

3) Définir un programme de recherche pour le Canada qui tient compte du fardeau de la maladie, de la capacité de recherche de la communauté scientifique et des ressources financières.

4) Proposer des programmes de recherche, de formation et d'aide salariale qui auront une incidence maximale sur l'acquisition de nouvelles connaissances et sur la prise en charge ainsi que la prévention de la maladie.

HÉPATITE C :
DÉFINIR UN PROGRAMME DE RECHERCHE
POUR LE CANADA

LE VENDREDI 15 JANVIER 1999

8 h 15 **MOT DE BIENVENUE**
Morris Sherman

8 h 30 **FARDEAU DU VHC**
Robert Remis

9 h 00 **QUELLES SONT LES CARENCES DANS NOS CONNAISSANCES?**(séance plénière)
Président : Martin Tepper

- Biologie du virus, pathogenèse du VHC
  Raymond Tellier

- Manifestations cliniques et histoire naturelle de la maladie et de ses complications
  Averell Sherker

- Épreuves de laboratoire pour le diagnostic et le suivi
  Mel Krajden

10 h 00 **PAUSE SANTÉ**

- Épidémiologie de l'hépatite C, notamment chez les groupes minoritaires, et transmission non parentérale
  Jean Joly

- Prévention primaire et secondaire
  Elise Roy

- Traitement de l'hépatite C dans l'ensemble de la population et les populations vulnérables
  Sam Lee

- Qualité de vie et conséquences socio-économiques de la maladie
  Mark Swain

12 h 00 **REPAS DU MIDI**

13 h 00 **DÉTERMINATION DES PRIORITÉS DE RECHERCHE**(groupes de discussion)

- Biologie du virus et pathogenèse du VHC
  Robert Rando

- Manifestations cliniques et histoire naturelle de la maladie et de ses conséquences
  Averell Sherker

- Épreuves de laboratoire pour le diagnostic et le suivi
  Mel Krajden

- Épidémiologie de l'hépatite C, notamment chez les groupes minoritaires, et Tansmission non parentérale
  Jean Joly

- Prévention primaireet secondaire
  Elise Roy

- Traitement de l'hépatite C dans l'ensemble de la population et les populations vulnérables
  Sam Lee

- Qualité de vie et conséquences socio-économiques de la maladie
  Mark Swain

14 h 30 **PAUSE SANTÉ**

15 h 00 **COMPTE RENDU DES SEPTGROUPES DE DISCUSSION ET ÉTABLISSEMENT D'UN CONSENSUS SUR LABASE DE LEURS RECOMMANDATIONS** (séance plénière)

16 h 30 **ENQUÊTE SUR LACONTRIBUTION DU CANADAÀ LA LUTTE CONTRE LE VHC ET LES SOURCES DE FINANCEMENTACTUELLES ET POTENTIELLES**
Président : Claude Roy

- Inventaire des travaux de recherche terminés ou en cours au Canada
  Morris Sherman

- Enquête sur les sources de financement actuelles et potentielles
  Mark Wheeler et Claude Roy

17 h 30 **AJOURNEMENT**

LE SAMEDI 16 JANVIER 1999

8 h 30 **DÉFINIR UN PROGRAMME DE RECHERCHE SUR LE VHC POUR LE CANADA EN TENANT COMPTE DE LA FAISABILITÉ ET DE L'IMPACT (groupes de discussion)**

- Science de base
  Lorne Tyrrell
- Recherche clinique et traitement
  Bernard Willems
- Recherche et détermination du VHC dans l'approvisionnement en sang
  Jutta Preiksaitis
- Épidémiologie et recherche évaluative
  Robert Remis
- Prévention primaire et secondaire
  Paul Gully
- Qualité de vie et aspects socio-économiques
  Murray Krahn

10 h 00 **PAUSE SANTÉ**

10 h 30 **COMPTE RENDU DES SIX GROUPES DE DISCUSSION ET ÉTABLISSEMENT D'UN CONSENSUS SUR LA BASE DE LEURS RECOMMANDATIONS** (séance plénière)

12 h 00 **REPAS DU MIDI**

13 h 00 **QUELS MÉCANISMES FAUDRAIT-IL PRÉVOIR POUR EXÉCUTER, ÉVALUER ET ADMINISTRER LES PROGRAMMES D'AIDE SALARIALE, DE FORMATION ET DE RECHERCHE SUR LE VHC?** (séance plénière)
Chair: Morris Sherman

- Comment composer avec des aspirations illimitées quand les capacités et les ressources sont limitées?
  Henry Friesen
- Enseignements d'autres groupes :
  - La Stratégie sur le sida phases I et II
    Allan Ronald
  - Le modèle des RCE
    Peter Macklem
  - Le rôle de plus en plus grand du secteur privé dans la recherche en santé
    John Clement

14 h 30 **ASPECTS STRUCTURELS POUR LE PROGRAMME DE SUBVENTIONS ET DE BOURSES**

Chair : Mark Wheeler

- Un réseau national de recherche sur le VHC
  Sam Lee

- L'équilibre entre les subventions individuelles et les subventions de groupe
  Mark Bisby

- Programmes d'aide salariale et de formation pour accroître la main d'oeuvre pour les soins et la recherche
  Jenny Heathcote

16 h 00 **RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS**

Morris Sherman

16 h 30 **CLÔTURE**

COMITÉ DE PLANIFICATION ET D'ORGANISATION

Président : Morris Sherman

Membres :

Fernando Alvarez	Jutta Pruksaitis
Jeremy Beaty	Robert Rando
John Clement	Robert Remis
Francine Décary	Graham Sher
Jenny Heathcote	Verna Skanes
Sam Lee	Robert St-Pierre
David Page	Martin Tepper
Robert Pinker	

CRM : Claude C. Roy

Santé Canada: Mark Wheeler

Organisation locale : Nicole Leguerrier

LISTE DES PARTICIPANTS

Dr. Fernando Alvarez
Gastro-entérologie
Hôpital Ste-Justine
Montréal QC H3T 1C5

M. Max Arella
Directeur Laboratoire de virologie
Institut Armand Frappier
Université du Québec à Montréal
531, boul. Des Prairies
Laval QC H7V 1B7

Dr. Vince Bain
University of Alberta, H-site
8440 112 St. NW
Edmonton AB T6G 2B7

Mr. Jeremy Beaty
2409 Lionheart Cres.
Mississauga ON L5K 1S4

M. Luc Bergeron
Schering Canada Inc.
3535, Route transcanadienne
Pointe-Claire QC H9R 1B4

Dr Marc Bilodeau
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Mark Bisby
Directeur, Programmes
Conseil de recherches médicales du Canada
Holland Cross, Tour B, 5e étage
1600, rue Scott
Repère postal 3105A
Ottawa ON K1A 0W9

Mme Mimi Breton
Directeur exécutif
Division de l'hépatite - C
Direction générale de la promotion et des programmes de santé
Santé Canada
400, rue Cooper
Ottawa ON K1A 1B4

Dr Suzanne Brissette
Unité de désintoxication
Pavillon- St-Luc CHUM
1058, St-Denis
Montréal QC H2X 3J4

Dr Maureen Carew
Direction générale des services médicaux
Programmes de santé des Premières nations et des Inuit
Santé Canada
Édifice Jeanne Mance, pièce 2086D
Repère postal 1920D
Pré Tunney
Ottawa ON KA 0L3

Mme Erma Chapman
Société canadienne de l'hémophilie
71, Greenhovin Crescent
Winnipeg MB R2R 1B5

Dr Rabindra Chaudhary
Division des agents pathogènes à diffusion hématogène
Bureau de microbiologie
Laboratoires fédéraux
Santé Canada, pièce 4680
1015, avenue Arlington
Winnipeg MB R3E 3R2

Dr. Joanne Chiavetta
Canadian Blood Services
67 College Street
Toronto ON M5G 2M1

Ms. Josie Cima
Trustee, Education & Awareness
National Thalassemia Foundation of Canada
416-2650 Southvale Crescent
Ottawa ON K1B 4S9

Dr John Clement
Biochem Pharma
275, boul. Armand Frappier
Laval QC H7V 7A7

Mr. Damiano Conte
Coordinator, Medical Advisory Board
National Thalassemia Foundation of Canada
416-2650 Southvale Crescent
Ottawa ON K1B 4S9

Mr. Darrell Cook
Centre for Disease Control
655 West 12th Ave
Vancouver BC V5Z 4R4

Mme Kim Elmslie
Directrice par intérim
Division de la recherche et du
développement des connaissances
Santé Canada
Pièce 1513A
Édifice Jeanne Mance
Repère postal 1915A
Ottawa ON KA 1B4

Dr. Victor Feinman
Director, Liver Study Unit
Mount Sinai Hospital
600 University Avenue
Toronto ON M5G 1X5

Dr. Peter Ford
Queen's University
2043-99 University Avenue
Kingston ON K7L 3N6

Dr Henry Friesen
Président
Conseil de recherches médicales du Canada
Holland Cross, Tour B, 5e étage
1600, rue Scott
Repère postal 3105A
Ottawa ON KA 0W9

Dr Marc Germain
Héma-Québec
2535, boul. Laurier
Sainte-Foy QC G1V 4M3

M. Paul Gully
Directeur adjoint
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada
Pré Tunney
Repère postal 0602C1
Ottawa ON KA 0L2

Dr. Jenny Heathcote
#828 4 West Wing
Toronto Hospital (Western)
Toronto ON M5T 2S8

Dr. Yu-Wen Hu
National Testing Laboratory
CBS National Office
1800 Alta Vista Drive
Ottawa ON K1G 4J5

Dr Jean Joly
Département de microbiologie-immunologie
Faculté de médecine
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. «Centre-ville»
Montréal QC H3C 3J7

Dr. Ian Johnson
Room 4017
McMurrich Building
University of Toronto
Toronto ON M5S 1A8

Dr. Arlene King
Centre for Disease Control
655 West 12th Avenue
Vancouver BC V5Z 4R4

Dr. Steven Kleinman
1281 Rock Crest Avenue
Victoria BC V9A 4W4

Dr. Murray Krahn
Toronto Hospital
ENG-236
200 Elizabeth Street
Toronto ON M5G 2C4

Dr. Mel Krajden
Centre for Disease Control
655 West, 12th Street
Vancouver BC V5Z 4R4

Dr. Bryce Larke
Canadian Blood Services
8249 114 Street NW
Edmonton AB T6G 2R8

Dr Daniel Lamarre
Biomega-Bochringer-Ingelheim
2100, rue Cunard
Laval QC H7S 2G5

Dr. Sam Lee
University of Calgary
Health Sciences Centre
3330 Hospital Drive NW
Calgary AB T2N 4N1

M. Marc LePage
Directeur, Expansion des affaires
Conseil de recherches médicales du Canada
Holland Cross, Tour B, 5e étage
1600, rue Scott
Repère postal 3105A
Ottawa ON KA 0W9

Dr. Carolyn Luscombe
Viridae Clinical Sciences
1134 Burrard Street
Vancouver BC V6Z 1Y8

Dr. John Mackay
P.O. Box 5200
400 University Avenue
Saint John NB E2L 4L4

Dr Peter Macklem
Institut Thoracique de Montréal
3650, rue St Urbain
Montrél QC H2X 2P4

Dr Steven Martin
Division gastroentérologie et nutrition
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin Ste-Catherine
Montréal QC H3T 1C5

Dr. Richard Mathias
James Mather Building - UBC
5804 Fairview Crescent
Vancouver BC V6T 1Z3

Dr. Thomas Michalak
Liver Research Laboratory
Health Sciences Centre
St.-John's NF A1B 3V6

Dr. Gerry Minuk
Canadian Blood Services
67 College Street
Toronto ON M5G 2M1

Dr. Cathy Moltzan
Laboratoire de lutte contre la maladie
511-11, avenue Holland, LP 3005A
Ottawa ON KA 0L2

Ms. Darlene Morrow
Hepatitis C Society of Canada
1203 Plateau Drive
North Vancouver BC V7P 2J3

M. Robert Pinker
Politique de la santé, Santé Canada
Pièce 1035 B
Édifice Brooke Claxton
Repère postal 0910B
Ottawa ON KA 0K9

Mrs. Billie Potkonjak
Director of Education and Patient Service
Canadian Liver Foundation
National Office
365 Bloor Street East
Ottawa ON M4W 3L4

Dr. Jutta Preiksaitis
WMC 2B1.03
University of Alberta Hospitals
8440 - 112 Street
Edmonton AB T6G 2B7

Dr Robert Rando
Biochem Pharma
275, boul. Armand Frappier
Laval QC H7V 7A7

Dr. Robert S. Remis
Department of Public Health Sciences
University of Toronto
McMurrich Building, 4th floor
12 Queen's Park Crescednt West
Toronto ON M5S 1A8

Dr. Chris Richardson
Amgen Institute
Ontario Cancer Institute
620 University Avenue
Suite 706
Toronto ON M5G 2C1

Dr Aline Rinfret
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Eve Roberts
Hospital for Sick Children
550 University Avenue
Toronto ON M5G 1X8

Dr Pierre Robillard
75, Port-Royal Est, pièce 240,
Montréal QC H3L 3T1

Mr. Tom Rohan
University of Toronto
McMurrich Building
12 Queens Park Crescent West
Toronto ON M5S 1A8

Dr. Allan Ronald
Associate Dean, Research
Faculty of Medicine
A108 Chown Building
University of Manitoba
753 McDermott Avenue
Winnipeg MB R3E 0W3

Dr Claude Roy
Conseiller principal de politiques
Conseil de recherches médicales du Canada
Holland Cross, Tour B, 5e étage
1600, rue Scott
Repère postal 3105A
Ottawa ON KA 0W9

Dr Elise Roy
130, rue Sherbrooke Est
Montréal QC H2L 1M3

M. Robert St-Pierre
Société canadienne de l'hémophilie
825, avenue Président Kennedy,
pièce 1210
Montréal QC H3A 1K2

Dr Lindy Samson
Société canadienne des maladies infectieuses
Hôpital des enfants de l'Est de l'Ontario
40, chemin Smyth
Ottawa ON K1H 8L1

Ms Sheila Scriver
Clinical Operations Manager
Hoffman-Laroche Limited
2455 Meadowpine Boulevard
Mississauga ON L5N 6L7

Dr Michael Shannon
Directeur
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada
Pré Tunney
Repère postal 0602C1
Ottawa ON KA 0L2

Dr. Colin Shapiro
Director
Neuropsychiatry Program
Toronto Hospital
200, rue Elizabeth
Toronto ON M5G 2C4

Dr. Graham Sher
Canadian Blood Services
Vice-President, Medical, Scientific
& Clinical Management
1800 Alta Vista Drive
Ottawa ON K1G 4J5

Dr. Averell Sherker
Hôpital général juif
Sir Mortimer B. Davis
3755, côte Ste-Catherine
Pièce G 327
Montréal QC H3T 1E2

Dr Morris Sherman
Président, Comité de direction de l'atelier du
CRM-Santé Canada sur le VHC
Toronto Hospital
200, rue Elizabeth
Toronto ON M5G 2C4

Dr. Verna Skanes
Canadian Blood Services
Asso. Dean, Research &
Graduate Studies
Memorial University, Faculty of Medicine
St. John's NF A1B 3V6

Dr John Spika
Directeur
Bureau des maladies infectieuses
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada
Repère postal 0603E1, Pré Tunney
Ottawa ON KA 0L2

Dr. Urs. P. Steinbrecher
10th Avenue West
Vancouver, BC V5Z 4E3

Dr Don Sutherland
Directeur
Bureau du VIH/SIDA et des MTS
Santé Canada
Pré Tunney
Repère postal 0900B1
Ottawa ON K1L 0L2

Dr. Mark Swain
University of Calgary
Health Sciences Centre
3330 Hospital Drive NW
Calgary AB T2N 4N1

Dr. Raymond Tellier
Hospital for Sick Children
550 University Avenue
Toronto ON M5G 1X8

Dr Martin Tepper
Laboratoire de lutte contre la maladie
Division des agents pathogènes à diffusion hématogène
Santé Canada
Repère postal 3005A
Ottawa ON K1A 0L2

Dr Karl Tibelius
Directeur adjoint
Conseil de recherches médicales du Canada
Holland Cross, Tour B, 5e étage
1600, rue Sctt
Repère postal 3105A
Ottawa ON KA 0W9

Dr. Lorne Tyrrell
Dean, Faculty of Medicine
2J2 WC Mackenzie
Health Sciences Centre
University of Alberta
Edmonton AB T6G 2R7

Mme Lianne Vardy
Directrice par intérim
Programme de prévention de l'hépatite C, de soutien communautaire et de recherche
Santé Canada
Tour B, Holland Cross
Ottawa ON K1A 1B4

Dr Jean Pierre Villeneuve
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

M. Mark Wheeler
Directeur adjoint
Division de la politique de la santé
Santé Canada
Pièce 1035 B,
Édifice Brooke Claxton
Repère postal 0910B
Ottawa ON K1A 0K9

Dr Bernard Willems
Service d'hépatologie
Hôpital Saint-Luc
Montréal QC H2X 3J4

Dr. Winnie Wong
2E1-12 WC
8440 - 112 Street
Edmonton AB T6G 2R7

Dr Shimian Zou
Bureau des maladies infectieuses
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada
511-11, avenue Holland
Repère postal PL 3005
Ottawa ON K1A 0L2